

DIE NIERENFUNKTION
BEI VERÄNDERUNGEN DES BLUTVOLUMENS

VON

MARIANNE SCHÄFER

1959

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. H. Schwalm

DIE NIERENFUNKTION BEI VERÄNDERUNGEN DES BLUTVOLUMENS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin

der

Johannes Gutenberg-Universität

Mainz

vorgelegt von

MARIANNE SCHÄFER

aus

Bingen/Rhein

1959



Dekan: Prof. Dr. H. Leicher
Referent: Privatdozent Dr. V. Friedberg
Correferent: Prof. Dr. H. Schwalm

Datum des Diploms 25. Nov. 1959

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Anatomie der Niere	1
Physiologie der Niere	4
1. Geschichtlicher Überblick	4
2. Partialfunktion des Nephrons	6
3. Clearance	9
Die Stellung der Niere im Wasserhaushalt des Organismus . . .	14
1. Osmoregulation	14
2. Volumenregulation	15
3. Hormonale Regulation	18
Nierenfunktionsprüfungen bei Veränderungen des Blut- bzw. Plasmavolumens	20
Untersuchungsmethode	22
Untersuchungsergebnisse	28
1. Diurese- und Clearanceuntersuchungen vor und nach Blut- transfusionen bei chronisch anämischen Patientinnen . . .	28
2. Diurese- und Clearanceuntersuchungen vor und nach Peristoninfusionen bei chronisch anämischen Patientinnen	32
3. Nierenfunktion im Schockzustand	34
a) Literaturbericht	34
b) Eigene Versuchsergebnisse	38
Diskussion der Befunde	43
Zusammenfassung	46
Literaturverzeichnis	47

EINLEITUNG

Durch neue, exaktere Untersuchungsmethoden konnten in den letzten Jahren die Kenntnisse über die Partialfunktionen der Niere erheblich vertieft und erweitert werden. Im Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses steht dabei auch die Aufgabe der Niere als Erfolgsorgan für die Volumenregulation, die eine der wichtigsten Regulationsmechanismen zur Konstanterhaltung des Flüssigkeitsgleichgewichts im Organismus ist. In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß einer Änderung des Blutvolumens auf die Niere mit Hilfe von Inulin- und PAH-Clearances genau beobachtet werden.

ANATOMIE DER NIERE

Wenn man das Ausmaß und die Vielfältigkeit der Nierenfunktionen beobachtet, könnte man annehmen, daß dieses Organ einen ungewöhnlich komplexen Aufbau zeigt. Es ist jedoch zusammengesetzt aus einer großen Anzahl relativ ähnlicher und einfacher Bestandteile, den Nephronen. In jeder normalen menschlichen Niere befindet sich etwa eine Million dieser Nephronen, die mit ihren Sammelrohren ins Nierenbecken münden. Je nachdem, ob sie mehr in den äußeren Schichten der Rinde oder in den tieferen Partien gelegen sind, spricht man von corticalen oder von juxtamedullären Nephronen. Die corticalen Nephronen machen etwa zwei Drittel, die juxtamedullären etwa ein Drittel der Gesamtzahl aus.

Ein Nephron beginnt mit dem Nierenkörperchen, dem Glomerulus (Malpighisches Körperchen), das einen Durchmesser von 0.1 - 0.3 mm hat. Dieser Glomerulus ist umgeben von einer Membran, der Bowman'schen Kapsel. Sie besteht aus einem parietalen und einem visceralen Blatt und der Zwischenraum zwischen diesen beiden Blättern steht in Verbindung zum nächsten Abschnitt des Nephrons, dem Tubulus. Jede Flüssigkeit, die die Kapillarwand und das innere Blatt der Kapsel passiert, wird in den Tubulus fortgeleitet. Histologisch besteht die Bowman'sche Kapsel aus den Endothelzellen einer Basalmembran sowie aus Deckzellen. Der Glomerulus wird gespeist von einer Arteriola afferens, die in ihrer Wand epitheloid modifizierte, polygonale Muskelzellen besitzt, wie man sie an arteriovenösen Anastomosen findet.

Diese Zellen sind teilweise kissenartig angeordnet, so daß man von Polkissen sprechen kann. Sie sollen die Fähigkeit besitzen, durch Quellung die Gefäßweite und damit den Blutdurchfluß zu verändern. Man glaubt, daß dadurch eine gewisse Autonomie des Blutdrucks der Nierengefäße erreicht wird, der wenigstens zum Teil unabhängig ist vom System-Blutdruck.

Nach den Versuchen von Becher, der die Nieren eines Versuchstieres mit zwei verschiedenen Substanzen durchspülte, erfolgte Quellung dieser Zellen auf Histamin, Entquellung auf Sympatol (7). Weiterhin wirken quellend Hypophysin, entquellend Coffein, Alkohol und Harnstoff. Auch in den Arteriae lobulares finden sich vereinzelt Polkissen.

Die Kapillarschlingen des Glomerulus, die nicht untereinander anastomosieren, bilden ein Wundernetz, das eine erhebliche Oberfläche besitzt, wobei die Gesamtkapillarlänge für beide menschliche Nieren auf etwa 25 km Länge, die Oberfläche auf 1.5 qm errechnet worden sind.

Nachdem das Blut den Glomerulus passiert hat, verläßt es ihn über eine Arteriola efferens, um dann aus ihr in die Rindenkapillaren zu gelangen. Die Eintritts- bzw. die Austrittsstelle von Vas afferens und Vas efferens bezeichnet man als Gefäßpol. Ihm gegenüber liegt der Harnpol, an dem die Bowman'sche Kapsel in das folgende Kanälchen übergeht.

Der Tubulus wird in verschiedene Abschnitte unterteilt: Vom Glomerulus geht das Hauptstück, pars contorta bzw. Tubulus contortus I. Ordnung aus, das stark geschlängelt ist, sich dann streckt und in das Hauptstück pars recta fortsetzt. Diese pars recta reicht verschieden weit ins Mark der Niere und bildet den Anfangsteil der Henle'schen Schleife. Die beiden Teile des Hauptstücks, pars contorta und pars recta, tragen ein hohes, trübes Zylinderepithel mit Stäbchenstruktur und Bürstensaum. Es lassen sich keine Zellgrenzen unterscheiden. Die pars recta wird auch als erster dicker Teil der Henle'schen Schleife bezeichnet. Sie geht in den dünnen Teil der Henle'schen Schleife über, der in halber Länge haarnadelartig umbiegt und wieder in Richtung des Tubulus contortus I zurückkehrt. Er trägt ein niedriges Epithel, das aus flachen, indifferent gebauten Zellen besteht und hat ein relativ weiteres Lumen als das Hauptstück. Darauf folgt der aufsteigende dicke Teil der Henle'schen Schleife oder das Mittelstück, pars recta. Es ist gerade und trägt kubisches Epithel, das eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Epithel des Hauptstücks hat. Es schließt sich an der Tubulus contortus II. Ordnung, das Schaltstück oder Mittelstück, pars contorta, das mit dem gleichen Epithel wie die pars recta bekleidet ist. Es gelangt in unmittelbare Nähe des Mal-



Fig. 1: Glomerulus aus (7)

- 1) Arteriola afferens mit angeschnittenem Polkissen
- 2) Arteriola efferens
- 3) Harnpol mit Hauptstück
- 4) Bowman'sche Kapsel
- 5) Macula densa
- 6) Lymphgefäße
- 7) Paraportale Zellgruppen

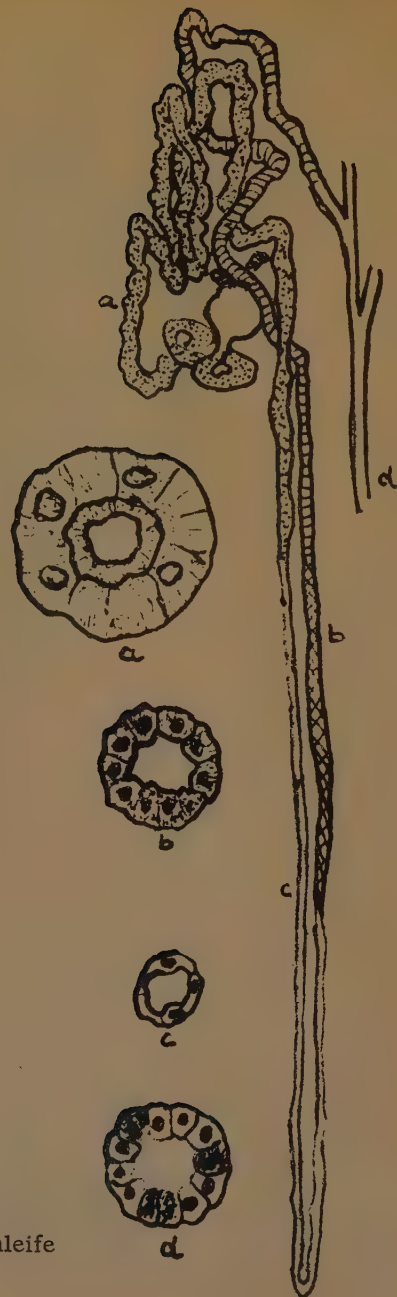


Fig. 2: Nephron aus (7)

- a) Tubulushauptstück pars contorta
- b) Tubulushauptstück pars recta
- c) Dünner Teil der Henle'schen Schleife
- d) Sammelrohr

pighi'schen Körperchens und ist an einer Stelle, der Macula densa fest mit ihm verwachsen. Als letzter Nephronteil folgt das Verbindungsstück, das helles, kubisches Epithel trägt und in das Sammelrohr übergeht.

Kurz zusammengefaßt besteht also der Tubulus aus folgenden Teilen:

1. Proximaler Tubulus (pars contorta = Tubulus contortus I und pars recta)
 2. Dünner Teil der Henle'schen Schleife
 3. Distaler Tubulus (pars recta - aufsteigender dicker Teil der Henle'schen Schleife und Tubulus contortus II)
 4. Verbindungsstück
- Die Länge eines Tubulus beträgt 52 - 58 mm.

Gefäßversorgung

Die Nierenarterie gabelt sich beim Eintritt ins Nierenbecken in einen vorderen und einen hinteren Ast. Die Arterien laufen dann nach weiterer Aufsplitterung zwischen den Pyramiden als Arteriae interlobares zur Rinde, wo sie als Arteriae arciformes weiterziehen. Aus diesen entspringen in den Markstrahlen zur Nierenkapsel ziehend die Lobular-Arterien (v. Möllendorf), aus denen sich die Glomeruli abzweigen. Die Vasa afferentia der Glomeruli spalten sich in das Kapillarnetz, um dann als Vasa efferentia wieder auszutreten. Ludwig beschrieb kleine Gefäßäste der präglomerulären Arterien, die direkt unter Umgehung der Glomeruli den Kreislauf kurzzuschließen vermögen, und Kossugi bestätigte diese Beobachtung. Dadurch ist wahrscheinlich auch bei Ausfall einzelner Glomeruli eine ausreichende Blutversorgung möglich (4). Das Vas efferens spaltet sich bei den corticalen Nephronen in ein den zugehörigen Tubulus umspinnendes Kapillarnetz, während die Vasa efferentia der juxta-medullären Glomeruli nach H. W. Smith als einzige langgestreckte Arteriola zu den Nierenpyramiden verlaufen, sich dort um die Henle'sche Schleife ranken und wieder zur Nierenrinde aufsteigen (Arteriola rectae). Die Nierenarterien sind im allgemeinen Endarterien.

Die Venen bilden Venae arciformes an der Grenze von Mark und Rinde. - Es existieren arterio-venöse Anastomosen an drei Stellen. 1. In der Wand der Nierenkelche. 2. Im Gefäßnetz der Rinde. 3. In der Capsula fibrosa. Die Niere besitzt also die Möglichkeit, den intrarenalen Blutdruck und Blutdruckfluß zu regeln durch:

1. Arterio-venöse Anastomosen und 2. die Polkissen.

Allerdings wird nach neueren Untersuchungen angenommen, daß die funktionelle Rolle der arterio-venösen Anastomosen nur unbedeutend ist (61). - Das

Nierenparenchym ist reichlich mit Nervenfasern versorgt; Ganglienzellen wurden bisher noch nicht gefunden. - Der anatomische Aufbau und die Blutversorgung der Niere bieten wichtige Indizien für die Arbeitsweise und die Leistungen dieses Organs (4, 5, 7, 9, 57, 61, 68, 69).

PHYSIOLOGIE DER NIERE

1. Geschichtlicher Überblick

In den letzten Jahrzehnten wurden die Kenntnisse über die Nierenfunktionen mit Hilfe immer feinerer und exakterer Methoden erheblich vertieft und erweitert. Die Entwicklung der modernen Nierenphysiologie begann mit der Veröffentlichung des Chirurgen und Physiologen Bowman:

"Über die Struktur und Bedeutung der Malpighi'schen Körperchen der Niere mit Beobachtungen über die Zirkulation in dieser Drüse" (1842). Die Funktionen des Nephrons werden vom histologischen Feinbau abgeleitet. Erschrieb den Glomeruli die Bildung einer wäßrigen Flüssigkeit zu, da die Kapillaren des Wundernetzes von einem Epithel bekleidet sind, welches den Übertritt von Flüssigkeit gestattet. Die Ähnlichkeit des Tubulusepithels mit dem Epithel anderer Drüsen ließ ihn annehmen, daß die Tubuli sekretorische Funktionen erfüllen, wobei die im Glomerulus gebildete Flüssigkeit für die Wegspülung der tubulären Sekretionsprodukte zu sorgen hat.

In seiner unmittelbar nach Bowman veröffentlichten "mechanischen" Theorie versuchte Ludwig die Harnbildung lediglich mit physikalischen Kräften zu erklären. Hiernach verursacht der hydrostatische Druck in den Glomerulusgefäßen die Filtration bedeutender Flüssigkeitsmengen, welche in sehr verdünnter Form alle Harnbestandteile enthalten. In den Tubuli erfolgt dann infolge der osmotischen Druckdifferenz zwischen Harn und Blut eine Konzentration des Harnes durch Rückresorption von Wasser in das Gefäßsystem. Die Beeinflussbarkeit der Harnproduktion durch Änderung des Gesamt- bzw. des renalen Blutdrucks, sowie durch Steigerung des Ureterendrucks ließ sich im Sinn der "mechanischen" Theorie erklären, während der Befund, daß der osmotische Druck des Harns denjenigen des Nierenvenenblutes beträchtlich übersteigen kann, mit Ausnahme einer rein osmotischen Steuerung der tubulären Rückresorption nicht in Einklang mit dieser Theorie zu bringen war.

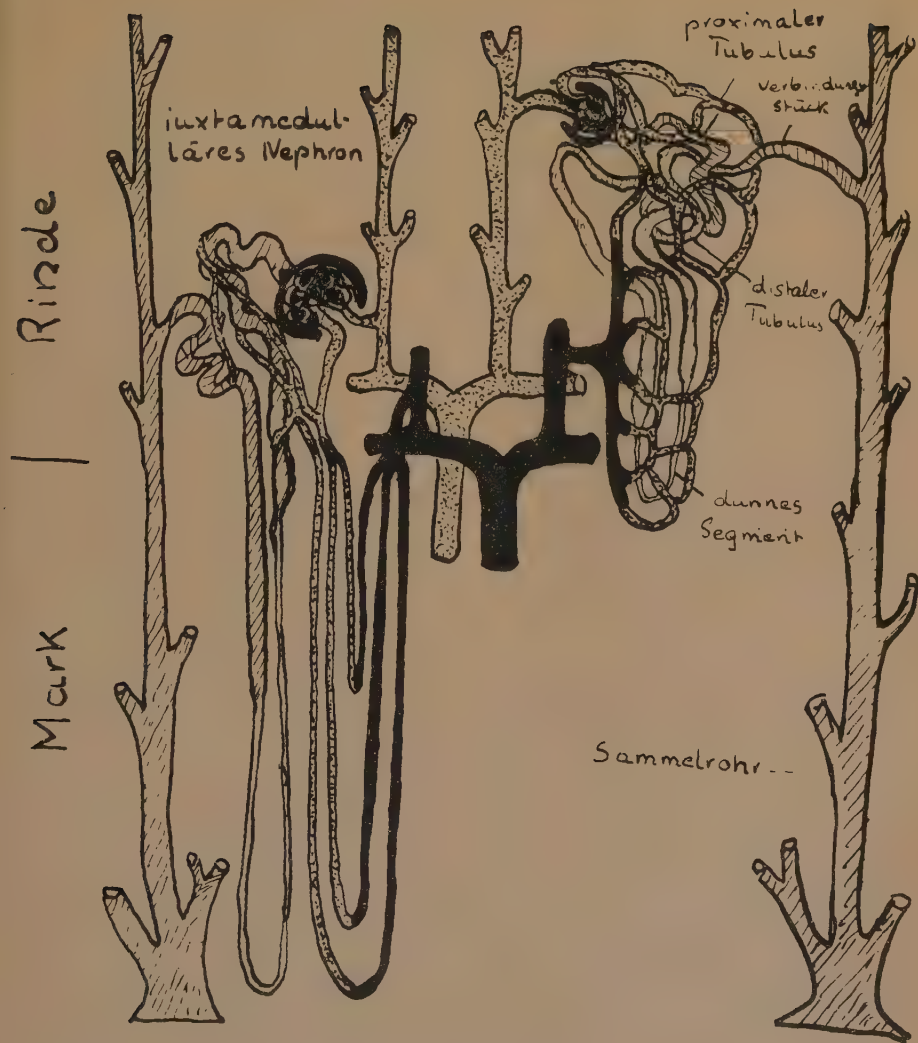


Fig. 3: Nephron mit Gefäßversorgung aus (68)



Im Gegensatz zur "mechanischen" Theorie entwickelte Heidenhain (1874), auf Bowmans Überlegungen gestützt, seine "sekretorische" Theorie. Er faßte alle Harnbestandteile als Produkte vitaler Zelltätigkeit auf, wobei er als Ort der Sekretion von Wasser und Salzen die Glomeruli, von Harnstoff und anderen harnpflichtigen Substanzen die Tubuli annahm. Die Möglichkeit einer Rückresorption lehnte er ab. Die Abhängigkeit der Harnmenge vom Blutdruck erklärte er mit den bei starken Blutdruckänderungen auftretenden Änderungen der Durchblutungsgröße der Niere, die sich auf die Sekretionsleistung des Organs auswirken sollte.

1917 veröffentlichte Cushny seine "moderne" Theorie, die unserer heutigen Auffassung schon sehr nahe kam. Er versuchte, einen Kompromiß zwischen den bereits herrschenden Theorien zu finden. Cushny nahm an, daß im Glomerulus auf Kosten des hydrostatischen Drucks des Blutes ein Ultrafiltrat gebildet wird, welches mit Ausnahme der Eiweißriesenmoleküle alle Plasmabestandteile enthält. Bewußt vereinfachend schrieb er den Tubuli lediglich die Aufgabe zu, aus diesem Ultrafiltrat eine Flüssigkeit konstanter, optimaler Zusammensetzung zu reabsorbieren, die zur Aufrechterhaltung der Plasmazusammensetzung nötig ist. Er faßte die Funktion der Tubuli zu einfach auf, indem er annahm, daß sie unabhängig von den Bedürfnissen des Organismus immer die gleich zusammengesetzte Flüssigkeit reabsorbieren sollten.

Frey suchte 1906 die Glomerulusfiltration nachzuweisen. Bei starken Diurese, z. B. durch Salze oder Coffein, nimmt der Harn auf der Höhe der Diurese immer mehr die Zusammensetzung des Plasmas an.

Da experimentelle Ergebnisse fehlten, konnte noch 1923 Addis feststellen: "Alles, was wir über die Funktion der Niere mit Sicherheit wissen, ist, daß sie den Harn bildet".

1924 aber brachten Richards und seine Mitarbeiter mit Hilfe der Mikropipettierung der Froschglomeruli den Beweis für die Ultrafiltrationsfunktion der Glomeruli, da das eiweißfreie Ultrafiltrat kleinmolekulare Substanzen in derselben Konzentration enthielt wie das Blut. Lambert konnte diese Ergebnisse an menschlichen Cystennieren bestätigen. Durch die Mikropipettierung konnte auch die Funktion der Tubuli bestimmt werden, da es gelang, Primärharn in den verschiedenen Tubulusabschnitten zu gewinnen. Die aglomerulären Fische boten weitere Gelegenheit zur Analyse der Tubulusfunktion, Marshall stellte fest, daß die aglomeruläre Niere ein reines Sekretionsorgan ist, welches Wasser, Harnstoff, Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, sowie Salze,

aber niemals Glukose ausscheidet. Es ließ sich folgern, daß die Fähigkeit zur Sekretion grundsätzlich bis zu einem gewissen Grad auch bei den Säugern erhalten geblieben ist.

Walker und Mitarbeiter haben die Mikrotechnik zur Tubuluspunktion auch auf die Warmblüterniere angewandt. Sie konnten eine eiweißfreie, sonst dem Plasma ähnliche Flüssigkeit punktieren und nachweisen, daß mindestens $\frac{2}{3}$ der Flüssigkeit im proximalen Tubulus reabsorbiert werden, während die reduzierenden Harnbestandteile völlig aus dem Tubulusharn verschwinden.

In den letzten Jahren konnten die Partialfunktionen der Niere mit Hilfe der Clearance-Methode besonders exakt erforscht werden (2, 68).

2. Partialfunktion des Nephrons

Mit Hilfe der Clearance ist es möglich, die Gesamtleistungen der Niere in ihre verschiedenen Partialfunktionen zu trennen und diese zu untersuchen. Man geht dabei von folgenden physiologischen Voraussetzungen der Nierenfunktion aus, die fast alle auf der Ludwig - Cushny'schen Theorie der Filtration - Rückresorption basieren, zu der noch der Begriff der Exkretion kommt.

Funktion der Glomeruli: Der Glomerulus stellt ein Ultrafilter dar, d.h. das gebildete Filtrat enthält sämtliche Bestandteile in der gleichen Konzentration wie das Blutplasma, mit Ausnahme der Eiweißkörper. Durch den hydrostatischen Druck des Blutes wird entgegen dem onkotischen Druck und dem Kapselinnendruck der "Primärharn" passiv in das Tubuluslumen filtriert. Es spielen dabei drei Faktoren eine wesentliche Rolle: 1. Die Höhe des Kapillardruckes, durch den die Flüssigkeit ausgepreßt wird, 2. der kolloidosmotische Druck des Blutes, durch den die Flüssigkeit in die Kapillaren gezogen wird. (Nach Spühler entstehen Änderungen des kolloidosmotischen Drucks und damit der Glomerulusfiltration durch Schwankung in der Konzentration der Plasmaproteine.) Die Differenz der beiden Drucke ergibt den "effektiven Filtrationsdruck". 3. Die Permeabilität der Kapillaren, die Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 68000 passieren läßt.

Für den gleichmäßigen hydrostatischen Druck, der die Filtrationsleistung maßgebend beeinflusst, sind die Druckregulatoren am Eintritt und Austritt des Gefäßknäuels verantwortlich. Sie ermöglichen einen konstanten Druck, der etwa 60 % des arteriellen Mitteldrucks ausmacht. Sinkt der intraglomeruläre

Druck unter 25-30 mmHg, scheint eine Filtration nicht mehr möglich zu sein. Der minimale Mitteldruck, bei dem noch eben eine Nierensekretion möglich ist, beträgt rund 40 mmHg systolisch (paralytische Druckhöhe) (57).

Beim Filtrationsvorgang werden etwa 19 % der durchströmenden Plasmamenge abgefiltert (68). Diese Größe bezeichnet man als Filtrationsfraktion = Filtratmenge : Plasmadurchfluß (24). Bei körperlicher Arbeit ist eine Abnahme der Filtrationsfraktion zu beobachten (69).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in den Glomeruli ein fast reines Ultrafiltrat des Plasmas abgepreßt wird und daß dem Glomerulus zumindest beim Menschen keine sekretorische Funktion zukommt.

Funktion der Tubuli: Die Funktion der Glomeruli ist heute in ihren Einzelheiten recht gut bekannt, dagegen sind die Partialfunktionen der Tubuli bisher noch nicht völlig geklärt. Unser Wissen über ihre Tätigkeit stützt sich auf die Arbeiten Cushny's, die feineren Erkenntnisse in den letzten Jahren stammen vor allem aus den Untersuchungen von Homer Smith.

Die Hauptaufgabe der Tubuli ist darin zu sehen, daß sie dem Blut in selektiver Weise diejenigen Substanzen zurückerstatten, deren Verlust die Konstanz der flüssigen Medien im extra- und intrazellulären Raum stören würde (25). Da pro Tag durchschnittlich eine Menge von 170 l Ultrafiltrat in den Glomeruli ausgeschieden wird, die Urinmenge aber nur 1 - 2 l beträgt, muß eine entscheidende Funktion des tubulären Apparates die Rückresorption von Wasser sein. Auch findet sich im Ultrafiltrat die gleiche Glucosemenge wie im Plasma, fehlt jedoch im definitiven Harn, so daß sie völlig reabsorbiert sein muß. Gleiches gilt bei normalem, leicht saurem Urin für HCO_3' . Mit Ausnahme von Cl' und unter Umständen Na' erscheinen alle Ionen im Urin konzentrierter als im Plasma und im Glomerulusfiltrat, aber nicht einfach entsprechend der Wasserrückresorption, so daß eine selektive Reabsorption dieser Substanzen eingetreten sein muß.

Es handelt sich bei den Tubulusfunktionen zum großen Teil um aktive Vorgänge, die mit einem großen Energieverlust verbunden sind. So wird auch die Tatsache verständlich, daß die Niere einen extrem hohen Kalorienverbrauch hat, der etwa 10 % des Gesamtgrundumsatzes des menschlichen Körpers ausmacht.

Bei der Rückresorption von Wasser und gelösten Stoffen muß man unterscheiden zwischen aktiven und passiven Vorgängen. Das Wasser zum Beispiel wird zu 7/8 im proximalen Tubulusabschnitt passiv rückresorbiert, zum

Teil durch den höheren kolloidosmotischen Druck der Eiweißkörper im Plasma der peritubulären Gefäße, zum Teil aus osmotischen Gründen mit den aktiv resorbierten, gelösten Stoffen. Bei diesem passiven Anteil der Wasserrückwiederaufnahme spricht man auch von einer "obligatorischen" Wasserrückresorption. Ihm steht ein aktiver Anteil, der "fakultative" gegenüber, der im distalen Tubulusabschnitt entgegen einem steigenden Konzentrationsgefälle zwischen Primärharn und Blut, erfolgt. Bei Glucose, NaCl und NaHCO_3 handelt es sich zum größten Teil um aktive Rückresorption. Dies wird besonders deutlich bei der Glucose, die bis zur Konzentration 0 aus dem Primärharn zurückgeholt werden kann. Zu dieser aktiven und passiven Rückresorption kommt noch als weiterer energieverbrauchender Prozeß die aktive Sekretion verschiedener Substanzen aus der Tubuluszelle in das Tubuluslumen. Neben der Säuerung des Urins und der Bildung von Ammoniak ist bisher jedoch nur die Sekretion von verschiedenen körperfremden Substanzen erwiesen, vor allem von Farbstoffen, Diodrast, Para-amino-Hippursäure usw. Die Sekretion einiger körpereigener Stoffe, wie z. B. von Harnstoff, ist noch nicht völlig geklärt.

Es werden in den proximalen Tubulusabschnitten etwa 80 % des Wassers rückresorbiert, außerdem Glucose, Phosphate und Aminosäuren. In der Henle'schen Schleife kommt es vor allem zur Rückgewinnung von Natrium und Chlor. Im distalen Tubulusabschnitt werden insbesondere Ammoniak, Säuren und Basen ausgeschieden, außerdem wird die restliche Menge von Wasser und Natrium hier fakultativ reabsorbiert, d. h. der Grund für die Rückresorption variiert und ist weitgehend abhängig von den Hormonen des Hypophysenhinterlappens und der Nebennierenrinde. In diesem distalen Abschnitt wird das meist leicht saure Urin-Ph eingestellt.

Außerdem unterscheidet man noch "Schwellensubstanzen" und "Nichtschwellensubstanzen". Erstere sind Stoffe, die nur bis zu einer gewissen Menge im Ultrafiltrat aus diesem aktiv rückresorbiert werden können. Ist eine bestimmte Blutkonzentration überschritten, so erscheinen sie im definitiven Harn. Zu den Schwellensubstanzen gehören nach Cushny z. B. Traubenzucker, Kochsalz und Wasser. Nichtschwellenstoffe, die proportional ihrer Konzentration im Glomerulusfiltrat im Urin ausgeschieden werden, sind Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und andere harnpflichtige Schlackenstoffe.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Nierentätigkeit darin besteht, den Wassergehalt des Körpers zu regulieren, das Elektrolytgleichgewicht aufrechtzuerhalten, Stoffwechselschlacken zu eliminieren und körperfremde Substanzen auszuscheiden, sowie verschiedene Wirkstoffe zu produzieren,

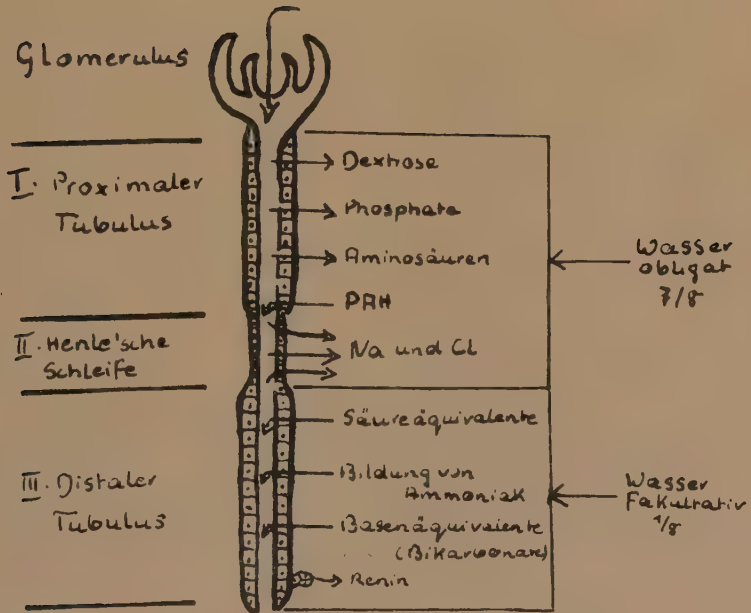


Fig. 4: Schema der Tubulusfunktionen nach Smith (aus 28)



oder - anders ausgedrückt: Die Nierentätigkeit besteht in der Konstanthaltung und Regulation des "Milieu interne" (Claude Bernard).

3. Clearance

Mit den früher üblichen klinischen Untersuchungsmethoden wie z. B. der Urinuntersuchung, der Bestimmung harnpflichtiger Substanzen im Blut, der Volhard'schen Funktionsprobe usw. wird immer nur die Gesamtfunktion der Nieren erfaßt. Man hat sich daher schon seit langem bemüht, eine Methode zu finden, die die exakte Prüfung der Partialfunktionen der Niere gestattet.

In den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts wurde aus diesem Grunde besonders die Harnstoffausscheidung untersucht. Diese hat sich jedoch nicht bewährt, da die Ausscheidung des Harnstoffs z. B. von der Ernährung und von der Diurese abhängig ist und unter pathologischen Verhältnissen und im Lauf von 24 Stunden in unberechenbarer Weise schwanken kann. Ein Fortschritt wurde dadurch erzielt, daß man die Harnstoffausscheidung auf den Zeitraum von einer Minute berechnete.

Van Slyke, Moeller und McIntosh (1928) nannten die von ihnen gefundene Beziehung "Clearance", was soviel wie "Klärung" bedeutet. Die genaue Definition der Clearance lautet:

Die Clearance einer Substanz gibt das Volumen von Plasma oder Blut an, das in einer Minute beim Durchgang durch die Nieren von dieser Substanz befreit wird, oder, in einer Formel ausgedrückt:

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

U = Harnkonzentration der Clearancesubstanz in mg%

V = Harnmenge in ccm/min

P = Plasmakonzentration in ccm/min

Die Werte werden auf eine Körperoberfläche von 1,73 qm bezogen.

Diese Clearance ist in gewisser Hinsicht ein fiktiver Begriff, denn in den wenigsten Fällen erfolgt während der einmaligen Passage eines Stoffes durch die Nieren seine vollständige Elimination. Andererseits hat sie aber einen durchaus realen Wert für die jeweils geprüfte Ausscheidungsfunktion der Niere, da sie sich aus drei quantitativ genau bestimmbar realen Größen ergibt (25).

Allein Frey lehnte die Grundlagen der Clearance ab, da er behauptete, daß der Begriff der Clearance eine rechnerische, rein theoretische Größe sei, die lediglich dem Vergleich der Ausscheidung verschiedener Stoffe diene. Wenn die Clearance hoch sei, so werde die Substanz stark angereichert ausgeschieden und umgekehrt (24).

Seitdem man weiß, daß niedermolekulare Substanzen in derselben Konzentration im Blut wie im Primärharn nachzuweisen sind, ist es möglich, durch geeignete Teststoffe auch die Größe der Glomerulusfiltration zu bestimmen. Die geeignete Substanz zur Bestimmung des Glomerulusfiltrates muß nach H. W. Smith folgende Bedingungen erfüllen:

1. Vollständige Filtrierbarkeit.
2. Sie darf in den Tubuli weder synthetisiert noch zerstört werden.
3. Sie darf in den Tubuli weder resorbiert noch sezerniert werden.
4. Sie muß physiologisch inaktiv sein.
5. Ihre Bestimmung im Plasma und Urin muß technisch durchführbar sein (68).

Auf der Suche nach geeigneten Substanzen überprüften Smith und Mitarb. systematisch verschiedene Kohlehydrate, die normalerweise nicht im Stoffwechsel vorkommen, in Bezug auf ihre Ausscheidung im Harn.

Es ergab sich, daß das Inulin alle obengenannten Voraussetzungen erfüllte.

Inulin ist ein hochmolekulares Polysaccharid, das aus Fructoseanhydriden aufgebaut ist. Das Molekulargewicht liegt bei 5 500. Inulin ist im Plasma nicht an Kolloide gebunden, es dringt auch nicht in die Erythrocyten ein. Im Organismus existieren keine Fermente, die Inulin spalten, so daß es von der Niere ganz ausgeschieden wird und zwar nur von der Niere, denn andere Ausscheidungsmöglichkeiten, z. B. durch Magensaft, Galle oder Liquor stehen ihm nicht zur Verfügung (45).

Smith konnte beweisen, daß Inulin nur der Ultrafiltration im Glomerulus unterliegt. Folglich mußte das pro Zeiteinheit vom Inulin befreite Plasma zugleich der Filtrationsrate selbst entsprechen. Aus dem Vergleich: Plasmakonzentration zu pro Minute im Harn ausgeschiedene Menge ist die Höhe des Glomerulusfiltrates zu errechnen (2).

Die Inulinclearance ist in weitem Umfang unabhängig von der Höhe des jeweiligen Inulinplasmaspiegels und dem Urinminutenvolumen. Nach Kuschinsky und Langecker schwanken die Clearancewerte nur ganz we-

nig, auch wenn die Harnmenge auf den 15-fachen Betrag ansteigt. Nach Miller et al. und Shannon et al. hat sich die Inulinclearance bei einem Inulinplasmaspiegel von 4 - 565 mg% als unveränderlich erwiesen. Sie ist jedoch außer von der Körperoberfläche noch von Alter und Geschlecht abhängig. Als Mittelwerte der Inulinclearance geben Goldring und Chassis 131 ± 21.5 ccm/min für Männer und 117 ± 15.6 ccm/min für Frauen, Deutsch 123.7 ± 7.94 ccm/min für Männer und 116.04 ± 15.46 ccm/min für Frauen an, wobei alle Werte auf 1.73 qm Oberfläche reduziert sind (15). Aus diesen Zahlen ist zu ersehen, daß die Streuung der Mittelwerte ziemlich groß ist; sie ist für Einzelwerte noch größer, so daß erst Abweichungen von mehr als 20 % als pathologisch verwertbar sind (45). H. W. Smith hat gezeigt, daß beim Erwachsenen eine erhebliche psychische Alteration auch zu beträchtlichen Änderungen der Clearancewerte führen kann, insbesondere zur Einengung der Durchblutungsgröße.

Die Bestimmung des Glomerulusfiltrats durch die Inulinclearance erlaubt Schlüsse zu ziehen auf die Ausscheidung anderer Stoffe. Jeder im Blut echt gelöste Stoff wird entsprechend seinem Blutspiegel glomerulär filtriert. Man kann die Clearance dieser Substanzen errechnen und zur Inulinclearance in Beziehung setzen. Das Verhältnis dieser beiden Größen zueinander wird "Clearance-Ratio" genannt. Es läßt Schlüsse darüber zu, ob die betreffende Substanz tubulär rückresorbiert oder zusätzlich sezerniert wird. Damit ist die Art und Weise der Ausscheidung vieler Stoffe exakt bestimmbar geworden (28). Die Clearance für Kochsalz beträgt etwa 4.0 ml/min, für Harnsäure 13.2 ml/min, für Harnstoff 37.7 ml/min, für Kreatinin 90.0 ml/min. Man kann sagen, wenn die Clearance eines Stoffes unter dem Wert einer Inulinclearance liegt, so wird ein Teil dieser Substanz resorbiert, ist sie höher, so wird diese Substanz zusätzlich sezerniert. Auch kann man den sog. "Konzentrationsindex" bestimmen, d.h. das Verhältnis von Harn- zu Plasmakonzentration. Er beträgt beim Inulin 40, bei Harnstoff unter 50, bei Harnsäure 1.2 - 29.2., bei Kreatinin 60 - 650.

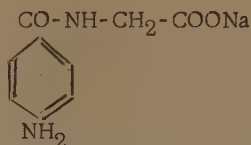
In letzter Zeit häufen sich Kritiken und Untersuchungen, die eine Inulin-Exkretion durchaus nicht für unmöglich halten. Völlige Klarheit konnte jedoch noch nicht gewonnen werden (61).

Rehberg hatte zur Bestimmung der Filtration die "exogene Kreatininclearance" eingeführt. Diese ergab jedoch keinen genauen Wert, da das zugeführte Kreatinin auch tubulär sezerniert wird. Popper und Mandel, sowie auch Friedberg untersuchten die Ausscheidung des körpereigenen Kreatinins,

aber auch diese "endogene Kreatininclearance" blieb nicht unangefochten, so daß die Clearance mit Inulin die Methode der Wahl für die Bestimmung des Glomerulusfiltrates bleibt.

Zur Bestimmung des Nierenplasmastromes und der maximalen Sekretionsleistung der Niere konnten nur Substanzen benutzt werden, die bei einem einzigen Nierendurchgang völlig dem Blut entzogen wurden. Zuerst bediente man sich verschiedener organischer Jodverbindungen, bis H. W. Smith in dem para-aminohippursauren Natrium (PAH) eine Substanz gefunden hatte, die mit derselben Geschwindigkeit wie diese Jodpräparate ausgeschieden wird, dabei aber den großen Vorteil hat, daß sich die PAH-Clearance leichter durchführen läßt als die Jodanalyse.

Das para-aminohippursaure Natrium ist ein Benzoylglykokoll, das in der Para-Stellung des Phenylkerns eine Aminogruppe trägt.



PAH wird auf Grund seiner zusätzlichen Sekretion sehr intensiv und rasch ausgeschieden. Seine Clearance ist deshalb weitaus höher als die des Inulin. Die Plasmakonzentration läßt sich durch direkte Untersuchungen des Nierenvenenblutes ermitteln. Da unter physiologischen Bedingungen 92 % des im zugeführten Blut enthaltenen PAH bei einem Nierendurchfluß entfernt werden, ist die PAH-Ausscheidung pro Minute praktisch ein Maß für die pro Minute durch die Niere fließende Plasmamenge, das heißt für den "effektiven renalen Plasmafluß" (ERPF). Die Plasmakonzentration des PAH muß dabei weniger als 5 mg% betragen.

Die PAH-Clearance beträgt beim Erwachsenen durchschnittlich 600 ml/min, d. h. pro Minute durchfließen 600.0 ml Blut die Nieren. Dies entspricht einer Gesamtnierendurchblutung von rund 1200 ccm/min, das wäre etwa ein Viertel des Minutenvolumens. Dieser Wert entspricht der beim Tierversuch direkt mit Hilfe der Rein'schen Stromuhr gemessenen Durchblutungsgröße.

Durch Kenntnis der beiden Methoden, die erlauben, einerseits die Größe des Glomerulusfiltrats, andererseits den Gesamtplasmadurchfluß zu bestimmen, können nun auch noch andere Teilfunktionen rechnerisch festgelegt werden. Das Verhältnis vom Glomerulusfiltrat zum effektiven renalen Plasmafluß, das

als "Filtrationsfraktion" (FF) bezeichnet wird, gibt an, wie groß die durch den Glomerulus filtrierte Plasmamenge ist. Sie beträgt beim gesunden Erwachsenen 0.2 oder 20 %, d. h. 20 % des die Nieren durchströmenden Plasmas werden im Glomerulus filtriert. Die Filtrationsfraktion ist ein sehr feiner klinischer Indikator: ist sie erhöht, bestehen vorwiegend Gefäßveränderungen der Nieren, ist sie erniedrigt, stehen die Glomerulusveränderungen im Vordergrund (33).

Außerdem kann man die Tubulusausscheidungsfähigkeit erkennen durch Bestimmung der "maximalen tubulären Sekretion" (Tm). Bei sehr hoher PAH-Konzentration werden die Nieren zu maximaler Leistung gezwungen. Die maximale tubuläre Sekretion wird aus der Differenz der gesamten ausgeschiedenen und der filtrierten Menge bei gegebener Plasmakonzentration nach folgender Formel berechnet:

$$Tm_{PAH}^* = U \times V - 0.83 \times P \times C_{In}$$

U = Konzentration der PAH im Harn

V = Harnmenge in ml/min

P = Konzentration der PAH im Plasma

C_{In} = Inulinclearance, also Glomerulusfiltrat in ml/min

0.83 = ein für PAH gültiger Faktor

Die maximale tubuläre Sekretion beträgt beim gesunden Erwachsenen 75 mg/min.

Bei höherer Plasmakonzentration von PAH ist die Extraktion nicht mehr vollständig, die Clearance sinkt ab. Man bezeichnet diese Tatsache als "self-depression" (10).

Die Bestimmung der "maximalen tubulären Rückresorption" gelingt mit Hilfe der Glukose-Clearance bei Blutspiegelwerten von 500 - 600 mg%. Nach Smith beträgt sie beim gesunden Erwachsenen 350 - 375 mg/min.

Auch bei der PAH-Clearance liegen die Werte bei Männern etwa um 5-10% höher als bei Frauen.

Sowohl bei der Inulin- als auch bei der PAH-Clearance zeigt sich bei zunehmendem Alter ein deutliches Absinken der Werte. Die Nierendurchblutung verringert sich in höherem Alter um über die Hälfte, das Glomerulusfiltrat um etwa 1/3 der Norm; die Filtrationsfraktion steigt dadurch an (33).

DIE STELLUNG DER NIERE IM WASSERHAUSHALT DES ORGANISMUS

Die Niere hat innerhalb der Funktionsweise des Wasserhaushaltes sicher eine sehr wichtige Stellung, doch ist sie ebenso abhängig von den übergeordneten Regulationen wie z. B. die Lunge und die Haut. Diese Regulationsverhältnisse sind jedoch trotz zahlreicher Untersuchungen bis heute noch keineswegs einwandfrei geklärt, da die einzelnen Funktionen zu sehr ineinandergreifen, als daß man sie im einzelnen getrennt untersuchen könnte.

Anscheinend sind aber vor allem zwei Mechanismen für die Regelung des Wasserhaushalts verantwortlich (73, 76):

1. Die osmotische Regulation;
2. Die Volumenregulation.

1. Die osmotische Regulation

Seit den Untersuchungen von Verney kennt man die Abhängigkeit der Wasserregulation von dem osmotischen Druck im Plasma des arteriellen Blutes. Verney injizierte hypertonische Kochsalzlösung in die Art. carotis und stellte, im Gegensatz zur Injektion von isotonischen Lösungen, eine sofortige Diuresehemmung fest. Das Ausmaß dieser Hemmung hängt von der osmotischen Konzentration ab, wobei eine Steigerung um nur 1 % eine Regulationsänderung bewirken soll. Verney nimmt daher an, daß der gesamte Wasserhaushalt durch den osmotischen Druck des Blutes reguliert wird, der über noch unbekannte zentrale Osmorezeptoren Regulationsänderungen auslöst. Ähnliche Reaktionen treten auch nach Injektion hypertonischer Glukoselösung auf. Von den genannten Osmorezeptoren wird ein Reiz auf die Ganglienzellen der Nuclei supraoptici und paraventricularis ausgeübt, und es wird entweder über den neuro-humoralen Weg ein Reiz auf den Hypophysenlappen ausgeübt und damit eine Ausschüttung von Adiuretin hervorgerufen, oder aber es erfolgt über den Hypophysenvorderlappen eine Abgabe von Mineralkortikoiden aus der Nebenniere (s. u.).

Zuiderma (77) prüfte die Ergebnisse von Verney nach. Er stellte fest, daß ein Anstieg des osmotischen Drucks um weniger als 2 % nach 40 Minuten eine Diuresehemmung zur Folge hatte. Diese Diuresehemmung trat bei einem Anstieg des osmotischen Drucks um 50 % bereits nach 10 sec auf.

Glomerulusfiltrat

Creatinin



Normal: 120 cc/min.

Effektiver Renaler

Plasmafluß

C PAH



Normal: 600 cc/min.

Maximale

tubuläre Exkretion

PAH-Plasmaspiegel > 50 mg %

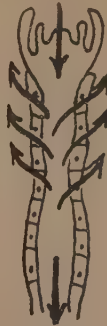


Normal: 75 mg/min

Maximale

tubuläre Rückresorption

Glucose-Plasmaspiegel > 500 mg %



Normal: 375 mg/min.

Fig. 5: Schematische Darstellung der durch exakte Clearance-Untersuchungen meßbaren Nierenfunktionen.
Nach H. W. Smith aus (28)



2. Die Volumenregulation

Henry und Gauer fanden bei akuten Veränderungen des Plasmavolumens, wie z. B. nach Ascitespunktion mit Nachströmen von Flüssigkeit in den Ascitesraum und bei anderen akuten Verminderungen des Plasmavolumens eine Steigerung des Adiuretinspiegels im Blut, die über die in Anbetracht der Serumosmolarität zu erwartende weit hinaus ging. Umgekehrt fand sich bei Plasmavolumenzunahme ein Abfall des ADH-Spiegels im Blut. Dies führte zu den in den letzten Jahren gemachten Beobachtungen, daß bei akuten Plasmavolumenabnahmen durch Blutverlust: Kollaps, Aderlaß u. a. Diuresehemmungen auftreten und daß umgekehrt Bluttransfusionen die Diurese steigern (Schwalm u. Göltner).

Es wurden darum neben den Osmorezeptoren von Verney auch Volumenrezeptoren im Zentralnervensystem angenommen (Epstein und Mitarb.). Selkurt glaubt den Sitz der Volumenrezeptoren in der Nähe des Hypothalamus annehmen zu können, wofür Untersuchungen nach Stauung der Halsvenen sprechen (65, 66), während Gauer diese Rezeptoren im Bereich des Herzvorhofs vermutet.

Ausschlaggebend für die derzeitige Auffassung des Mechanismus der Volumenregulation ist die Arbeit von Gauer und Henry: "Beitrag zur Homöostase des extraarteriellen Kreislaufs" (29), auf die darum an dieser Stelle näher eingegangen werden soll:

Die normale Verteilung des Blutvolumens wird durch Anpassung der lokalen Gefäßwandspannungen an den Gefäßinnendruck gewährleistet. Eine Störung an irgendeiner Stelle muß sich auf das ganze System auswirken. Umgekehrt können Druck- und Volumenänderungen an einem Gefäßabschnitt nur gültig gedeutet werden, wenn das Mitreagieren des Gesamtkreislaufs bekannt ist. Diese Betrachtung des Kreislaufs als Ganzes ist unerläßlich für die Beurteilung einer Reihe von Einwirkungen, z. B. auch für die Auswirkungen von Aderlaß und Transfusion. Diese Eingriffe betreffen besonders das extraarterielle System und sind von Änderungen der Gesamtblutmenge bzw. ihrer Verteilung begleitet. Bei all diesen Eingriffen werden Änderungen in der Ausscheidungsfunktion der Nieren beobachtet, die weder hämodynamisch noch osmotisch zu erklären sind. Wichtig für die folgenden Ausführungen Gauers erscheint auch, daß nach Sjöstrand $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ des extraarteriellen Blutvolumens in den intrathorakalen Kreislauforganen enthalten sind. Bei Volumenänderungen nach Blutentnahmen oder Transfusion, die sich nach dem Vorangegangenen

in den intrathorakalen Kreislauforganen auswirken müßten, schafft das rechte Herz unbeeinflusst von diesen Volumenänderungen eine konstante Druckstufe, die sich auf den zentralen Venendruck aufsetzt. Änderungen des Gesamtblutvolumens wirken sich also diesseits und jenseits des rechten Herzens in gleicher Richtung und annähernd gleicher Größe aus. Die Druckänderungen im linken Vorhof sind deshalb steiler als die der anderen Kreislaufabschnitte. Darum ist es einleuchtend, daß gerade hier außerordentlich empfindlich reagierende Dehnungsrezeptoren vorhanden sind.

Gauer versucht nun, den Beweis der Existenz eines volumenregulatorischen Reflexes zu erbringen. Dazu müssen als Grundvoraussetzungen die Komponenten eines Reflexbogens verifiziert werden:

1. Sensible Endorgane und afferente Bahnen.
2. Umschaltstellen und efferente Bahnen.
3. Zielorgan.

Außerdem müßte die Unterbrechung des Reflexbogens an irgendeiner Stelle zum Ausfall des Reizerfolges führen.

a) Sensible Endorgane und afferente Bahnen

Als Ursprung der Afferenzen werden vasosensible Zonen im Lungenkreislauf und Herzen angenommen. Takino und Nonidez fanden vasosensible Endkörperchen in den intrathorakalen Kreislauforganen in großer Menge, besonders dicht auf der Übergangsstelle der Venen in die beiden Vorhöfe. Dies wurde durch elektrophysiologische Versuche Paintals bestätigt, der den Beweis erbrachte, daß der Dehnungswiderstand der Vorhöfe unabhängig vom Druck als spezifische Reizqualität existiert. Die Entladungsfrequenz in bestimmten zentripetalen Vagusfasern (Paintals B-Fasern), die von Henry und Pearce im linken Halsvagus von Hunden isoliert wurden, ist proportional dem Dehnungsgrad des linken Vorhofs und erreicht ein Maximum in der 2. Hälfte der Diastole. Diese Volumenrezeptoren des linken Vorhofs reagieren mit größter Empfindlichkeit auf Änderungen des Gesamtblutvolumens.

b) Der volumenregulatorische Effekt

Zum Nachweis des volumenregulatorischen Reflexes muß ein Indikatororgan für den Effekt gefunden werden. Man hoffte, daß sich die Tendenz einer regulatorischen Änderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens in einer Änderung der Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung durch die Niere be-

merkbar machen würde. Entsprechend müßte eine Vergrößerung des Blutvolumens z. B. durch Bluttransfusionen eine Diurese erzeugen. Dies ist auch tatsächlich der Fall, wie man aus den Versuchen von Schwalm und Göltner (64) und auch aus unseren eigenen Versuchsergebnissen ersehen kann. Macht man nun einen volumenregulatorischen Reflex verantwortlich, der seinen Ursprung in den bereits besprochenen Rezeptoren haben könnte, wäre für das Zustandekommen der Diurese vor allem die mit der Transfusion verbundene Zunahme des intrathorakalen Blutvolumens von Wichtigkeit. Auch durch künstlich erzeugte Überfüllung der intrathorakalen Kreislauforgane allein, ohne Änderung der absoluten Blutmenge, müßte eine Diurese auszulösen sein, also z. B. durch Unterdruckatmung. Dies ist auch tatsächlich der Fall. Man kann also sagen, daß Vermehrung der intrathorakalen Blutmenge mit Diurese, Verminderung mit Oligurie verknüpft ist, so daß eine Teilregulation der Nierenfunktion durch Volumenrezeptoren im intrathorakalen Kreislauf angenommen werden muß.

Gauer gelang es, auch auf direktem Weg den Beweis zu erbringen: Er führte eine partielle Stauung des Lungenstrombettes durch Anlegen von Strömungswiderständen an 3 physiologisch wichtigen Stellen durch und verfolgte ihre Wirkung auf die Wasserausscheidung der Niere:

1. Bei 7 Hunden wurden mit plastischen Mikrokugeln die Pulmonalarterien gestaut.
2. Bei 10 Hunden wurden Stauschlingen um die Einmündungsstellen der linken Lungenvenen in den linken Vorhof gelegt.
3. Bei 13 Hunden wurde ein kirschgroßer Ballon in den linken Vorhof eingeführt.

Lediglich bei den Ballonversuchen zeigten sich starke Diuresen, die nach 20-30 min ihr Maximum erreichten. Es kommt also nur eine Diurese zustande, wenn der linke Vorhof in den gestauten Bezirk mit eingeschlossen ist.

c) Unterbrechung des Reflexbogens

Es konnte gezeigt werden, daß alle Eingriffe, die eine gesteigerte Diurese zur Folge hatten, mit gesteigerter Signaltätigkeit der Paintal'schen B-Fasern einhergingen. Man müßte also durch Unterbrechung der nervösen Impulse im Vagus die Diurese verhindern können. Dies gelang auch durch Vagusunterkühlung.

d) Zentrum und efferente Bahnen

Über Art und Sitz der volumenregulatorischen Zentren ist wenig bekannt. Das langsame Einsetzen und Abklingen der Diurese lassen Gauer auf eine vorwiegende Adiuretinwirkung schließen (29).

Die Beobachtungen von Buchborn bei Plasmavolumenverringerungen bzw. -Zunahme lassen ebenfalls vermuten, daß diese Veränderungen tatsächlich zur Vermehrung oder Verminderung der ADH-Produktion führen und so auf hormonalem Weg die Diurese beeinflussen. Buchborn nimmt an, "daß neben der Steuerung der Adiuretin-Produktion durch die Serumosmolarität noch eine unabhängig davon wirksame Regulation der ADH-Produktion im Gefolge von Volumenveränderungen im Kreislauf anzunehmen ist" (11).

Nach Gauer ist das Ziel der Regelung des Blutvolumens "Aufrechterhaltung eines adäquaten intrathorakalen Blutvorrats für das linke Herz" (29).

Es wird angenommen, daß auch die Nerven der Nierentubuli im Dienst der Volumenregulation des Organismus stehen (19).

3. Hormonale Regulation

Beide Regulationsmechanismen, osmotische Regulation und Volumenregulation führen entweder über den Hypophysenhinterlappen zur Adiuretinausschüttung oder bewirken eine erhöhte Aldosteronausscheidung in der Nebenniere.

Schon seit längerer Zeit ist die diuresehemmende Wirkung des Hormons aus dem Hypophysenhinterlappen bekannt, das in hohem Maße die Diurese beeinflußt und die Urinkonzentration durch vermehrte Natriumretention steigert (Kuschinsky und Bundschuh).

Das Adiuretin soll nicht nur renal sondern auch extrarenal angreifen und direkt den Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe beeinflussen. Die wasserregulierende Wirkung des Adiuretins wird im Gegensatz zu seinem chloruretischen und natriumretinierenden Effekt heute allgemein anerkannt.

Als Bildungsstätte des Adiuretins werden die Ganglienzellen des Nucleus supra-opticus und paraventricularis angesehen. Das Neurosekret wandert von dort entlang des Tractus supraopticohypophyseos in den HHL (5) und wird dort gespeichert. Der HHL selbst soll nur noch die Rolle eines Speicherorgans spielen.

Das Adiuretin soll nun an der Niere die fakultative Reabsorption des Wassers beeinflussen, hat also seinen Angriffsort am distalen Tubulusabschnitt. Ohne

ADH kann der renale Tubulus normalerweise keinen konzentrierten Harn bilden (73). Nach Welt (74) und Rodeck (59) sind der effektive osmotische Druck und die Größe des extrazellulären Raumes für die Steuerung der ADH-Ausschüttung verantwortlich. Da der osmotische Druck vorwiegend vom Plasmannatrium abhängig ist, müßte ein Na-Anstieg die Sekretion von ADH zur Folge haben (74). Nach Wrong ist eine Kochsalzdiurese nach ADH-Zufuhr der einsetzenden Wasserretention proportional und kann durch Dehydration verhindert werden. Sie dient offenbar dazu, der Ausdehnung des Körperwasservolumens durch das retinierte Wasser entgegenzuwirken (75).

Es ergibt sich also, wie auch Buchborn sagt, eine enge Beziehung zwischen Serumosmolarität und ADH-Produktion und zwischen Plasmavolumenänderungen und ADH-Ausschüttung, wie der erhöhte Adiuretinspiegel im Blut bei akuten Plasmavolumenabnahmen zeigt (11, 61).

Während man früher als antidiuretische Substanz nur dieses Hormon des Hypophysenhinterlappens kannte, hat man heute im Organismus eine Reihe von verschiedenen antidiuretischen Prinzipien gefunden. So ist in den letzten Jahren die Bedeutung der Nebennierenrinde bei der Wasser- und Elektrolytregulation bekannt geworden.

Es besteht in der Nebennierenrinde ein bedeutsamer Antagonismus zwischen natrium- und wasserretinierenden Mineralokortikoiden und diuresefördernden Glukokortikoiden. In letzter Zeit ergaben Untersuchungen der sog. amorphen Fraktion der Nebennierenrinde eine antidiuretische Substanz, deren Wirkung etwa 30-50 mal stärker ist als die des Doca. Der Effekt dieser Substanz, die man Elektrokortin oder Aldosteron genannt hat, bezieht sich vorwiegend auf die Natriumretention und Kaliumausscheidung, während die wasserretinierende Wirkung gering sein soll.

Wenn man auch heute die Bedeutung des Aldosterons für den Elektrolythaushalt erkannt hat, so ist doch sein Regulationsmechanismus noch sehr unklar. Man weiß nur sicher, daß die Aldosteronausscheidung unabhängig ist von der Aktivierung durch das ACTH des Hypophysenvorderlappens (8), im Gegensatz zu der Ansicht von Farrell und Liddle (nach 53). Nach Rauschkolb wird eine Abhängigkeit von Zentren im Thalamus- oder Hypothalamusgebiet angenommen (56).

Axelrad und andere Autoren (8, 17, 52) glauben an eine regulierende Wirkung auf die Aldosteronausschüttung durch den Natrium- und Kaliumspiegel im Blut. Andere wiederum nehmen eine Bedeutung der Volumina der Körperflüssigkeiten für die Regulation des Aldosteron an (6, 18).

Die Bildungsstätte des Aldosterons scheint in der äußeren Rindenschicht, der Zona glomerulosa der Nebenniere zu liegen, da die von ihrer Kapsel befreiten Nebennieren kein Aldosteron mehr an die umgebende Nährflüssigkeit abgeben.

Zusammenfassend kann man sagen, daß offenbar ein kompliziertes Reglersystem besteht, wobei einerseits die Serumosmolarität über Osmorezeptoren, andererseits akute Volumenschwankungen über Dehnungsrezeptoren auf das hormonale System einwirken, um mit Hilfe von Adiuretin und Aldosteron die Osmolarität und das Plasmavolumen aufrecht zu erhalten. Durch diese Regulationsmechanismen wird in der Niere die Wasserein- und -Ausfuhr bestimmt.

NIERENFUNKTIONSPRÜFUNGEN BEI VERÄNDERUNGEN DES BLUT- BZW. PLASMAVOLUMENS

Um die Niere während ihrer volumenregulatorischen Tätigkeit zu beobachten, wurden verschiedene Versuche angestellt, bei denen man das Plasmavolumen akut veränderte, um dann mit Hilfe moderner Untersuchungsmethoden die Partialfunktionen der Niere näher zu bestimmen.

Perosa (54) infundierte mehreren Versuchspersonen je 1 Liter Plasma. Das Urinminutenvolumen stieg von durchschnittlich 4,76 ccm auf 7.11 ccm. Ähnlich verliefen auch die Versuche von Petersdorf und Welt, die bei 7 gesunden Personen 200 bis 500 ccm 25 % salzarmes menschliches Serum infundierten. Die Diurese stieg mit einer Ausnahme in allen Fällen an, die glomeruläre Filtration dagegen, die mit Hilfe der endogenen Kreatininclearance bestimmt wurde, fiel eher etwas ab. Allerdings zweifelt der Verfasser selbst die Verwertbarkeit der endogenen Kreatininclearance in diesen Fällen an.

Flear und Judson (20) sahen nach Bluttransfusionen Diureseanstieg, ebenso wie auch Schwalm und Göltner in ihren Versuchen, die nach einer exakt eingehaltenen Vorperiode kurz nach der Transfusion von 500-1000 ccm Blut eine erhebliche Vermehrung des Urinvolumens feststellten (64).

In schroffem Gegensatz zu den genannten Autoren steht Saretzky. Er führte Bluttransfusionen bei verschiedenen Patienten durch, sah aber höchstens in den allerersten Stunden nach der Transfusion einen Anstieg der Diurese, nach 2-3 Stunden aber eine, zeitweise sogar recht beträchtliche, Herabsetzung der

Diurese bis 20 %, wie auch der glomerulären Filtration und des effektiven renalen Plasmafluß (60).

Saretsky findet bei den übrigen Autoren keine Unterstützung seiner Beobachtungen. Manganeili infundierte großmolekulare Substanzen beim gesunden männlichen Erwachsenen. Das Harnminutenvolumen stieg an. Er hält nicht das Plasmavolumen für den entscheidenden Faktor, sondern das Blutminutenvolumen der Niere (49).

Levitt erzielte eine Abnahme des Blutvolumens durch Stauung der Beine. Es kam sehr rasch zu einer Verminderung der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtration, zusammen mit einer verminderten Natriumausscheidung (46).

Chalmers kam zu ähnlichen Ergebnissen bei experimentell hervorgerufener Abnahme des Blutvolumens (13).

Cost verringerte das Plasmavolumen durch eine besondere Technik der Peritonealdialyse. Er konnte eine Abnahme der glomerulären Filtration und des ERPF sowie auch der Wasserausscheidung beobachten (14).

Judson machte Aderlässe von jeweils 450-700 ccm beim gesunden Erwachsenen. Es zeugte sich eine Antidiurese mit Herabsetzung von Inulin- und PAH-Clearance. Die antidiuretische Wirkung durch Herabsetzung der zirkulierenden Blutmenge geht einher mit einer Abnahme des Herzminutenvolumens. Auch nach Judson ist der regulierende Faktor das Plasmavolumen (39).

Scabo fand bei Senkung des Plasmavolumens durch Abschnürung der Beine bei Diabetes-insipidus-Kranken eine Verminderung der glomerulären Filtration, des Plasmavolumens, der Harnmenge und der Natriumausscheidung, etwa proportional zueinander. Der Verfasser glaubt nicht, daß hierbei humorale Veränderungen eine Rolle spielen. Beim Gesunden ist die Natriumretention stärker als die übrigen Größen vermindert. Eine Untersuchung auf Adiuretin ergab eine Steigerung in diesen Fällen, es könnte sich allerdings auch um Aldosteron handeln (62).

Bei all diesen Untersuchungen - außer den Versuchen Saretskys - konnte man also feststellen, daß die Niere auf Veränderungen des Plasmavolumens deutlich im Sinne einer Volumenregulation reagiert.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun der Einfluß von Plasmavolumenschwankungen auf Diurese, glomeruläre Filtration und effektiven renalen Plasmafluß untersucht werden, die man durch Auffüllung des Kreislaufs mittels Konservenblut erzielte.

UNTERSUCHUNGSMETHODE

Im klassischen Untersuchungsgang nach Smith wird ein konstanter PAH- und Inulinplasma Spiegel hergestellt durch intravenöse Dauerinfusion, mehrmalige venöse Blutabnahmen und zeitlich und quantitativ exakte Urinentnahmen mit Hilfe eines Dauerkatheters. Um diese Methodik zu vereinfachen, ging man dazu über, die Testsubstanz einmalig intravenös zu verabreichen und nach gewisser Zeit bei fallendem Plasma Spiegel die Clearance-Größen zu ermitteln. Man erhält jedoch im allgemeinen abweichende, meist wesentlich niedrigere Plasma Spiegel (40), weil es erstens schwierig ist, das richtige Harnquantum zu den gemittelten Blutspiegeln in Beziehung zu setzen und weil zweitens der tote Raum der Harnwege eine Ausscheidungsverzögerung bedingt. Diese Verzögerung ist abhängig von der Diurese, dem Harnminutenvolumen und kann nur schwer exakt erfaßt werden. Weitere Fehlerquellen liegen in der Höhe der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz für die Teststoffe und in der Schwierigkeit der Erfassung ihres Verteilungsvolumens. Dies fällt besonders beim PAH ins Gewicht, da es außerordentlich rasch glomerulär und tubulär ausgeschieden wird (40). Auch Dutz und Fiederiszick (28) schlossen sich der Kritik dieser Methode an.

Ein weiteres vereinfachtes Verfahren geht auf Dost zurück (16), der vorschlug, die "Halbwertszeit" als Maß der Nierenfunktion zu verwenden. Es handelt sich um den Zeitraum, während dessen der Plasma Spiegel eines nur durch die Nieren ausgeschiedenen Stoffes auf die Hälfte absinkt. Diese Methode ist jedoch gleichfalls abzulehnen, da für sie ein Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und interstitiellem Gewebe nötig ist, das jedoch nur während eines kurzen Zeitabschnittes besteht (40). Dost selbst hat auf diese Schwierigkeit hingewiesen (16). Wegen der besonderen Einfachheit dieses Verfahrens wird es jedoch zeitweise in der Pädiatrie in Betracht gezogen, denn es erfordert für die Clearance lediglich zwei Blutbestimmungen.

Da es notwendig ist, mit ganz exakten Methoden zu arbeiten, wurde in unserem Fall die Dauerinfusion angewandt. Als Gerät wurde die durch einen Elektromotor betriebene Dauerinfusionsapparatur der Firma Braun-Melsungen benutzt (Modell Heuwing-Braun). Diese elektrische Infusions-spritze läßt eine exakte Dauergabe großer, kleiner und kleinster Flüssigkeitsquanten zu. Die eingefüllte Menge von 60 ccm kann so über Stunden konstant infundiert werden. Vor Anlegen des Gerätes wird durch eine Primärgabe eine bestimmte Ausgangskonzentration erreicht, und nach etwa 20 Mi-

nuten erhält man einen konstanten Blutspiegel über beliebig lange Zeit, wobei die Inulinwerte um 15 mg%, die PAH-Werte um 1 mg% liegen.

Zur Bestimmung des Glomerulusfiltrates wurde "Inulin purissimum pyrogenfrei" der Deutschen Laevosan-Gesellschaft C.F. Böhringer & Söhne, Mannheim, benutzt, hergestellt von der "Laevosan-Gesellschaft" Linz/Donau. Zur Feststellung des renalen Plasmaflusses diente das 20%ige para-aminohippursäure Natrium (PAH) = Nephrotest der Cassella-Farbwerke, Frankfurt/Main nach der Methode von Smith, modifiziert nach Kreienberg, Czok und Mertz (45).

Die Untersuchungen wurden bei nüchternen Patientinnen im Liegen durchgeführt. - Zunächst wird ein Dauerkatheter eingelegt und der Urin zur Bestimmung des Urinleerwertes entnommen. In die Vena cubitalis wird eine Dauerkanüle eingelegt, 10 ccm Blut zur Bestimmung des Blutleerwertes abgenommen und eine größere Menge Inulin und PAH primär injiziert (7 ccm Inulin, 2.5 ccm PAH). Es wird so ein relativ hoher Blutausgangswert erzielt. An die liegende Kanüle wird nun die elektrische Infusionsspritze mit 30 ccm Inulin, 7 ccm PAH und physiologischer Kochsalzlösung ad 60 ccm angeschlossen. Nach 10-20 Minuten ist das PAH und Inulin gleichmäßig im intra- und extravasalen Raum verteilt, man beginnt mit der ersten Clearanceperiode. Man nimmt aus der Cubitalvene des anderen Armes 10 ccm Blut ab und entnimmt der Blase den gesammelten Urin, der verworfen wird. Darauf wird die Blase mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung gespült und 20 ccm Luft werden eingefüllt, um möglichst den gesamten Urinrest aus der Blase zu gewinnen. Nach 30 Minuten werden wieder 10 ccm Blut entnommen und nach 4 Minuten der Urin in derselben Weise wie vor Beginn der Sammelperiode gewonnen. Damit ist die erste Clearanceperiode beendet. Die Urinabnahme erfolgt deshalb erst 4 Minuten nach der Blutabnahme, weil man damit rechnet, daß das Primärfiltrat etwa 4-6 Minuten benötigt, um den sog. toten Raum bis zur Blase zu überwinden. - In gleicher Weise wird eine zweite Periode durchgeführt.

Danach erfolgt durch die gleiche Dauerkanüle nach Entfernung der elektrischen Infusionsspritze eine Bluttransfusion von in allen Fällen 2 x 500 ccm Gesamtblut (Blutkonserven). Das Blut wird relativ schnell eingeführt. Etwa 10 Minuten vor Beendigung der Transfusion werden zur Wiedererlangung eines bestimmten PAH- und Inulinblutspiegels 3 ccm Inulin und 1.5 - 2 ccm PAH injiziert. Nach Absetzen der Transfusion wird wieder die Infusionsspritze angeschlossen. Es werden in der oben beschriebenen Weise Blut und Urin abgenommen, wo-

bei man den ersten Urinwert wieder verwirft. Dann werden noch zwei weitere Clearanceperioden im Abstand von je 30 min durchgeführt.

Schema der Methode:

1. Blut zum Leerwert
2. Harn zum Leerwert
3. 8⁰⁰ Primärinjektion
4. 8⁰⁰ Dauertropfinfusion
5. 8²⁰ Abnahme B₁
6. 8²⁴ Abnahme U₁
7. 8⁵⁰ Abnahme B₂
8. 8⁵⁴ Abnahme U₂
9. 9²⁰ Abnahme B₃
10. 9²⁴ Abnahme U₃

Transfusion während etwa einer Stunde

11. 10²⁰ Abnahme B₄
12. 10²⁴ Abnahme U₄ (wird verworfen)
13. 10⁵⁰ Abnahme B₅
14. 10⁵⁴ Abnahme U₅
15. 11²⁰ Abnahme B₆
16. 11²⁴ Abnahme U₆

Ende der Untersuchung

Erste Clearanceperiode: $B_1 + B_2 + U_2$
 Zweite Clearanceperiode: ${}^1B_2 + {}^2B_3 + {}^2U_3$ etc.

Labormethoden: Im Labor werden die gewonnenen Blutproben zunächst zentrifugiert, dann 3 ccm Serum abpipettiert, mit 15 ccm Aqua dest. verdünnt, dann wird die Enteiweißung nach dem Vorschlag von Kreienberg, Czok und Mertz durchgeführt, indem man

6 ccm 10%ige ZnSO₄ und

6 ccm n/2 NaOH zugibt und nach 10 Minuten durch ein Filter 595 filtriert.

Der Urin wird nach der gleichen Methode behandelt:

- 1 ccm Urin wird mit
- 15 ccm Aqua dest. verdünnt, dazu gibt man
- 2 ccm ZnSO_4 und
- 2 ccm $n/2 \text{ NaOH}$.

Das Serum ist somit nach dem Enteiweissen im Verhältnis 1 : 10 verdünnt, der Urin 1 : 20.

Hierauf folgt die quantitative Inulinbestimmung nach der Methode von Roe, Epstein und Goldstein.

- 2 ccm Filtrat werden mit
- 1 ccm Resorcin-Thioharnstoff und
- 7 ccm HCl versetzt und 10 Minuten in ein Wasserbad von 80°C gegeben, danach sofort abgekühlt. Die nach hydrolytischer Spaltung des inulinhaltigen Filtrates entstandene Fructose ergibt mit Resorcin-Thioharnstoff in saurem Millieu eine Rotfärbung. Die colorimetrische Auswertung erfolgt im Eppendorf mit Filter Hg 578, in einer Küvette mit 1.0 cm Schichtdicke gegen einen Leerwert. Der gefundene Extinktionswert gibt auf einer Eichkurve den Inulingehalt in $\text{mg}\%$ an. Zu jeder Ablesung gehört die Bestimmung eines Blutleerwertes, da schon der Leerwert, bedingt durch den physiologischen Blutzuckergehalt, eine gewisse Färbung zeigt. So ergibt gefundener Inulinwert minus Leerwert den realen Inulingehalt des Blutes in $\text{mg}\%$. Der Inulingehalt des Harnes wird in genau der gleichen Weise bestimmt, jedoch wird der Harn im Verhältnis 1 : 10 verdünnt.

Bei der Berechnung ist zu berücksichtigen, daß im gesamten Untersuchungsgang (Enteiweißung + Inulinbestimmung) der Harn im Verhältnis 1 : 200, das Serum nur 1 : 10 verdünnt wurde.

Die PAH-Bestimmung wird nach der Methode von Smith und Mitarb. ausgeführt.

- 10 ccm Filtrat werden mit
- 2 ccm $n/1$ HCl angesäuert.
- 1 ccm 0,1%iges NaNO_2 bewirkt eine Diazotierung.
 - Man schüttelt kräftig durch und wartet 5 Min.
 - Danach wird der verbleibende Überschuß an Natriumnitrit mit
- 1 ccm Aminosulfosäure weggeräumt. Wieder wird durchgeschüttelt und 5 Min. gewartet. Dann gibt man
- 1 ccm des bromwasserstoffsäuren Salzes des Äthyl-Naphthylamins zu, das mit dem entstandenen Diazoniumsalz einen sehr stabilen roten Azofarbstoff ergibt.

Nach 4 Stunden wird der Farbwert wiederum im Eppendorf bei Filter Hg 578 in einer 1-ner Kuvette gegen den Leerwert bestimmt und auf einer Eichkurve abgelesen.

Der Urin wird in gleicher Weise behandelt wie das Serum, allerdings nach einer vorherigen Verdünnung von : : 50. Bei der PAH-Bestimmung (einschließlich Enteiweißung) ist also der Urin im Verhältnis 1 : 1000, das Serum im Verhältnis 1 : 10 verdünnt worden.

Reagentien: Zur Inulinbestimmung:

10%ige ZnSO_4

n/2 NaOH

Resorcin - Thioharnstoff: 0,5 g Resorcin, 1,25 g Thioharnstoff, ad 500 ml Eisessig.

HCl: 5 Teile HCl: 1,9 spez. Gew. "Merck"
1 Teil Aqua dest.

Zur PAH-Bestimmung:

0,1%ige NaNO_2 (muß jedesmal frisch hergestellt werden)

0,5%ige Aminosulfosäure

0,1%iges Salz des Äthyl-Naphthylamins (nur 3 Wochen haltbar).

Die an der Eichkurve abgelesenen Werte werden zur Berechnung in die Clearanceformel eingesetzt.

Beispiel für die Clearanceberechnung:

In einer Clearanceperiode seien 80 ccm Harn + Spülflüssigkeit gesammelt worden.

Harnmenge in 30 Min. = 80 - 20 = 60 ccm

Harnmenge pro Minute = 2 ccm

Der Inulingehalt von Harn + Spülflüssigkeit betrage 450 mg%. Der Inulingehalt des unverdünnten Harnes wird dann nach folgender Gleichung errechnet: $(80 - 20) : 80 = 450 : x$ und beträgt also 600 mg%.

Seruminulingehalt zu Beginn der Clearanceperiode: 11,0 mg%

Seruminulingehalt zu Ende der Clearanceperiode: 9,0 mg%

$$\text{Inulinclearance} = \frac{U \times V}{P} = \frac{600 \times 2}{10} = 120 \text{ ccm/min}$$

Die PAH-Clearance wird auf die gleiche Art ausgerechnet. Außerdem wurde noch die tubuläre Rückresorption nach der Formel

$$R = \frac{F - V}{F} \times 100 \text{ bestimmt.}$$

R = Rückresorption in % des Filtrats

F = Filtrat in ccm/min

V = Urinmenge in ccm/min

Die statistische Auswertung erfolgte durch Bildung von Korrelationen nach der Formel:

$$\text{Korrelationskoeffizient } r = \frac{(\bar{x}_i - \bar{x})(\bar{y}_i - \bar{y})}{\sqrt{(\bar{x}_i - \bar{x})^2 (\bar{y}_i - \bar{y})^2}}$$

Die partiellen Korrelationen wurden nach der Formel

$$xyv = \sqrt{(1 - r_{xv}^2)(1 - r_{yv}^2)}$$

errechnet.

Der Zufallshöchstwert von r beträgt bei 9 Freiheitsgraden $\pm 0,806$, wenn man entsprechend der Grenze des dreifachen mittleren Fehlers eine statistische Sicherheit von 99,73 % zu Grunde legt.

Bei 11 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik, die an mittelschwerer Anämie (8 - 12 g% Hb) litten infolge von Myomblutungen, klimakterischen Blutungen, Abortus, postoperativen Blutungen, wurden Transfusionen von jeweils 2 x 500 ccm Konservenblut (Gesamtblut) durchgeführt. Während einer Stunde vor und ein bis eineinhalb Stunden nach der Transfusion wurden Diurese, Glomerulusfiltrat (Inulin - Clearance), effektiver renaler Plasmafluß (PAH - Clearance) und die tubuläre Rückresorption gemessen. Die Untersuchungen wurden in allen Fällen gut vertragen.

Bei weiteren fünf Patientinnen mit leichteren Anämien (11,7 - 13,3 g% Hb) wurden in gleicher Weise Peristoninfusionen (2 x 500 ccm) mit Clearanceuntersuchungen durchgeführt.

Außerdem wurden bei 9 Patientinnen, die im Präkollaps oder Kollaps zur Aufnahme kamen, Clearanceuntersuchungen vor und nach Bluttransfusionen von je 2 x 500 ccm Blut vorgenommen. Diese Untersuchungen waren wegen des oft sehr schlechten Allgemeinzustandes der Patienten häufig mit besonderen Schwierigkeiten verknüpft.

VERSUCHSERGEBNISSE

1. Diurese- und Clearanceuntersuchungen vor und nach Bluttransfusionen bei chronisch anämischen Patienten

Bei diesen Patienten, die völlig normale Kreislaufverhältnisse aufwiesen, zeigte sich in den meisten Fällen ein ganz eindeutiger Anstieg der Diurese bis zu 552 % der Diurese vor der Bluttransfusion.

A	B	C	D	E	F
1	9,1	1,68	1,25	- 34,4	0,3
2	8,1	1,45	1,33	- 9,0	- 0,26
3	10,5	0,88	0,86	- 2,3	- 0,04
4	11,1	0,68	0,88	29,4	- 0,13
5	10,4	1,04	1,50	44,2	- 0,18
6	11,5	1,70	2,57	51,2	0,11
7	11,7	0,80	1,54	93,0	- 0,37
8	11,0	2,78	6,50	134,0	- 3,10
9	11,9	0,47	1,41	200,0	- 0,90
10	12,1	0,93	3,80	308,6	- 2,80
11	12,1	0,58	3,78	552,0	- 2,29

Tab. 1: Volumenveränderungen und Veränderungen der tubulären Rückresorption nach der Transfusion.

A = Nummer der Untersuchungen

B = Hb g%

C = Harnvolumen vor der Transfusion

D = Harnvolumen nach der Transfusion

E = Prozentualer Volumenanstieg nach der Transfusion

F = Prozentualer Anstieg, bzw. Abfall der tubulären Rückresorption nach der Transfusion.

Diese Befunde stimmen mit den Beobachtungen von Flear (20), Judson(39) und Schwalm und Göltner (64) überein.

Eine Proportionalität zwischen zugeführtem Blutvolumen und Diurese ließ sich nicht feststellen, da die zugeführten Mengen immer gleich, die Diurese aber

sehr verschieden hoch war. Dagegen besteht anscheinend eine gewisse Beziehung zwischen Diuresesteigerung und Anämie, da den Fällen mit niedrigen Hb-Werten ein geringerer Diureseanstieg entspricht (s. Fig. 6). Dies ließ sich auch mit Hilfe partieller Korrelationen statistisch sichern (s. u.).

Der Diureseabfall bei den ersten drei Fällen mag u. a. auch auf psychische Alterationen zurückzuführen sein, da diese Patientinnen beim Anblick der Infusionsapparatur und des Blutes ziemlich ängstlich und aufgeregt waren. Man könnte jedoch auch den ausbleibenden Diureseanstieg in Beziehung setzen zur Schwere der bestehenden Anämie, da gerade in diesen Fällen das Hb 10,5 g% und weniger betrug. Durchschnittlich war jedoch ein deutlicher Anstieg der Diurese nach der Transfusion um durchschnittlich 95 % des Ausgangswertes zu verzeichnen.

Bei der Bestimmung der glomerulären Filtration zeigte sich, daß diese zwar ebenfalls in den meisten Fällen zunimmt - durchschnittlich um 14,7 % - daß aber ein direkter Zusammenhang mit der Volumensteigerung nicht vorzuliegen scheint, mit Ausnahme der Fälle, bei denen die Diurese nach der Transfusion abgenommen hatte. Hier zeigt sich auch eine Abnahme der glomerulären Filtration (s. Tab. 2).

Auch statistisch konnte man keine Beziehung zwischen dem Anstieg des Volumens und der glomerulären Filtration nachweisen.

Das unterschiedliche Verhältnis zwischen dem Anstieg des Volumens und des Glomerulusfiltrats ist durchaus verständlich, da ja die Diurese im größten Anteil nicht glomerulär reguliert wird, die Erhöhung der Diurese im allgemeinen nicht durch vermehrte Filtration, sondern durch verminderte Rückresorption erreicht wird (69).

Die tubuläre Wasserrückresorption (s. Tab. 1) fällt nach der Transfusion meist deutlich ab, und zwar, wie aus Fig. 7 ersichtlich ist, annähernd entgegengesetzt zum Volumenanstieg. Glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption zeigen eine gewisse Proportionalität im Kurvenverlauf.

A	B	C	D	E
1	9,1	119,30	89,70	- 33,0
2	8,1	99,23	88,87	- 11,6
3	10,5	93,16	90,66	- 2,8
4	11,1	90,58	100,00	10,4
5	10,4	97,65	121,30	24,2
6	11,5	84,50	140,50	66,0
7	11,7	84,50	116,95	38,4
8	11,0	119,27	119,07	- 0,11
9	11,9	89,20	108,82	22,0
10	12,1	76,00	97,53	25,6
11	12,1	92,40	130,70	41,5

Tab. 2: Veränderungen der glomerulären Filtration nach der Transfusion.

A = Nummer der Untersuchungen

B = Hb g%

C = G. F. vor der Transfusion

D = G. F. nach der Transfusion

E = Prozentualer Anstieg der G. F. nach der Transfusion

Auch bei der PAH-Clearance, die ein Maß für den Plasmadurchfluß der Niere darstellt, sehen wir einen prozentualen Anstieg nach der Bluttransfusion. Sie zeigt eher eine gewisse Beziehung zum Volumen, wenn auch mit einigen Abweichungen. Diese Beziehungen ließen sich durch einfache und partielle statistische Korrelationen sichern. Gerade die PAH-Clearance ist nun aber durch psychische Alterationen sehr beeinflusbar (68), so daß die genannten Abweichungen schon allein dadurch hinreichend erklärt werden könnten, sowie auch in einigen Fällen die etwas niedrigen Ausgangswerte der PAH- und ebenso der Inulinclearance.

Die Zunahme der PAH-Clearance, also des effektiven renalen Plasmaflusses nach den Bluttransfusionen beträgt durchschnittlich 13,3 g%.

Mittels der partiellen statistischen Korrelation ließen sich interessanterweise die Beziehungen zwischen Hb und dem Anstieg der glomerulären Filtration sowie des Nierenplasmadurchflusses nach der Transfusion statistisch sichern, und zwar in dem Sinne, daß bei niedrigem Hb auch der Anstieg von GF und ERPF gering war und umgekehrt bei relativ hohen Hb-Werten die glomeruläre

Filtration und der effektive renale Plasmafluß höher anstiegen und zwar unabhängig vom Volumenanstieg.

A	B	C	D	E
1	9,1	530,8	413,0	- 28,5
2	8,1	588,1	469,3	- 25,3
3	10,5	523,1	507,0	- 3,2
4	11,1	480,8	535,1	11,5
5	10,4	482,3	569,1	18,0
6	11,5	508,2	540,0	8,1
7	11,7	470,9	611,9	27,5
8	11,0	716,4	1016,5	42,0
9	11,9	569,7	557,4	- 2,2
10	12,1	411,3	495,6	20,5
11	12,1	484,0	818,4	69,1

Tab. 3: Veränderungen des ERPF nach der Transfusion.

A = Nummer der Untersuchungen

B = Hb g%

C = ERPF vor der Transfusion

D = ERPF nach der Transfusion

E = prozentualer Anstieg des ERPF nach der Transfusion

Die Verhältnisse sind deutlich ersichtlich aus Fig. 8, aus der man entnehmen kann, daß nach der Bluttransfusion ein prozentualer Anstieg des Volumens, des Nierenplasmadurchflusses und des Glomerulusfiltrates in den meisten Fällen erfolgt, wobei die Zunahme des Volumens weitaus an der Spitze steht. Die Ergebnisse von Judson und Lombardo (s. S. 32) stimmen im Prinzip mit den unsrigen überein, nur daß Judson und Lombardo von einer Verminderung des Blutvolumens ausgehen, wir jedoch durch Bluttransfusionen das Blutvolumen vermehrten.

2. Diurese- und Clearanceuntersuchungen vor und nach Peristoninfusionen bei chronisch anämischen Patientinnen

Auch diese Patientinnen, bei denen meist eine leichte Anämie bestand, wiesen völlig normale Kreislaufverhältnisse auf. In diesen Fällen zeigte sich ebenfalls ein klarer Anstieg der Diurese nach der Infusion und zwar durchschnittlich um 97,05 %.

A	B	C	D	E	F
1	11,9	6,2	7,6	22,6	0,25
2	12,0	7,75	10,9	41,6	- 2,03
3	11,7	5,23	12,07	130,8	- 7,23
4	13,3	2,90	7,96	174,5	- 5,01
5	12,9	1,65	5,25	218,2	- 2,44

Tab. 4: Veränderungen des Volumens und der tubulären Rückresorption nach Infusionen.

A = Nummer der Untersuchungen

B = Hb g%

C = Harnvolumen vor der Infusion

D = Harnvolumen nach der Infusion

E = Prozentualer Anstieg des Volumens nach der Infusion

F = Prozentuale Veränderungen der tubulären Reabsorption nach Infusionen.

Auch Manganeli (49) beobachtete wie schon erwähnt bei der Infusion von großmolekularen Substanzen beim Menschen einen Diureseanstieg, nahm aber an, daß der entscheidende Faktor nicht das Plasmavolumen, sondern das Blut-Minuten-Volumen der Niere sei.

Die glomeruläre Filtration war in drei Fällen ganz geringfügig, in zwei Fällen mäßig erhöht. Die prozentuale Zunahme nach der Infusion betrug rund 14,9 % durchschnittlich.

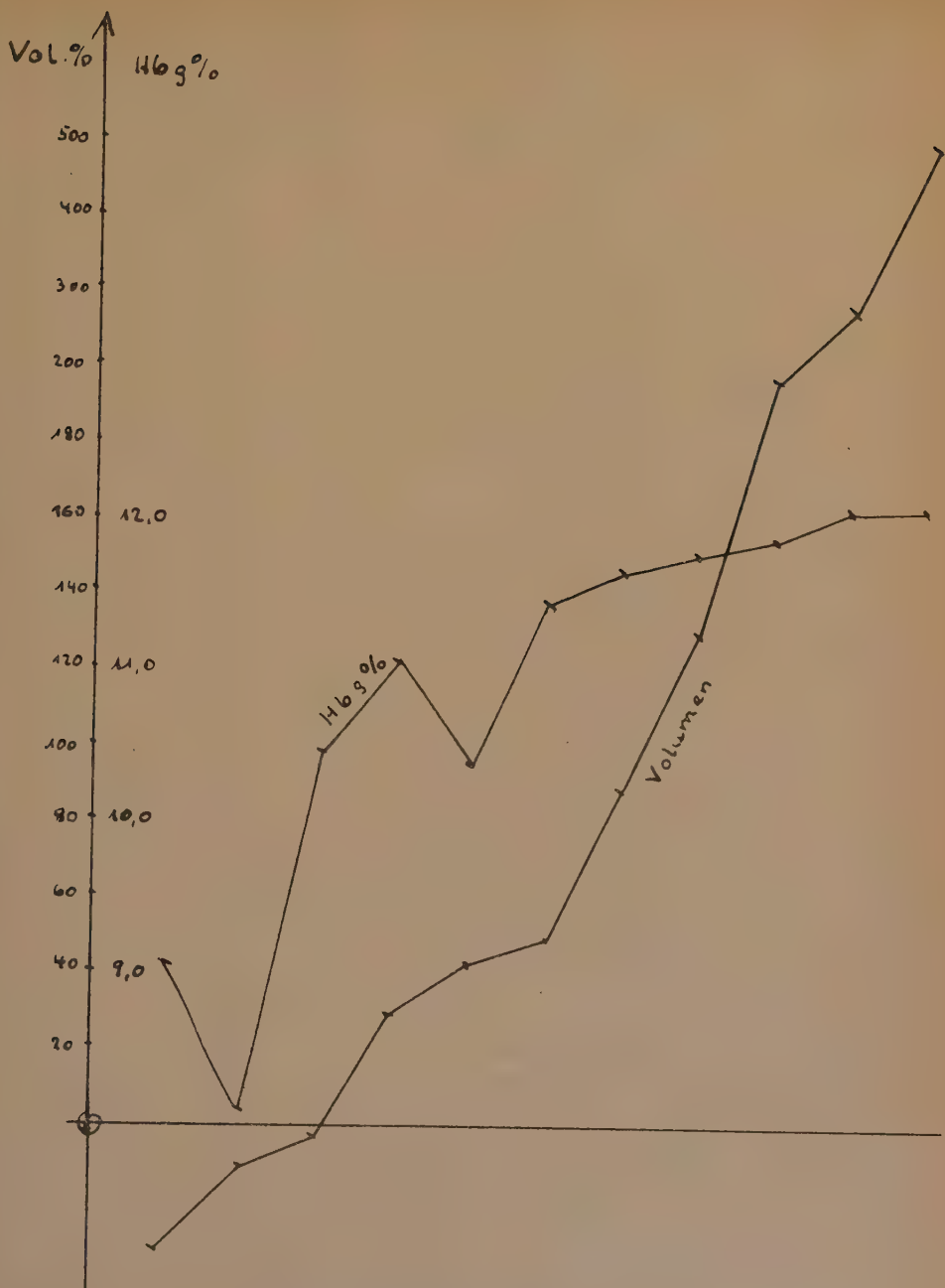


Fig. 6: Prozentualer Anstieg des Volumens nach Bluttransfusion im Vergleich zum Anstieg des Hb g%. (Diese Beziehung ist statistisch gesichert).



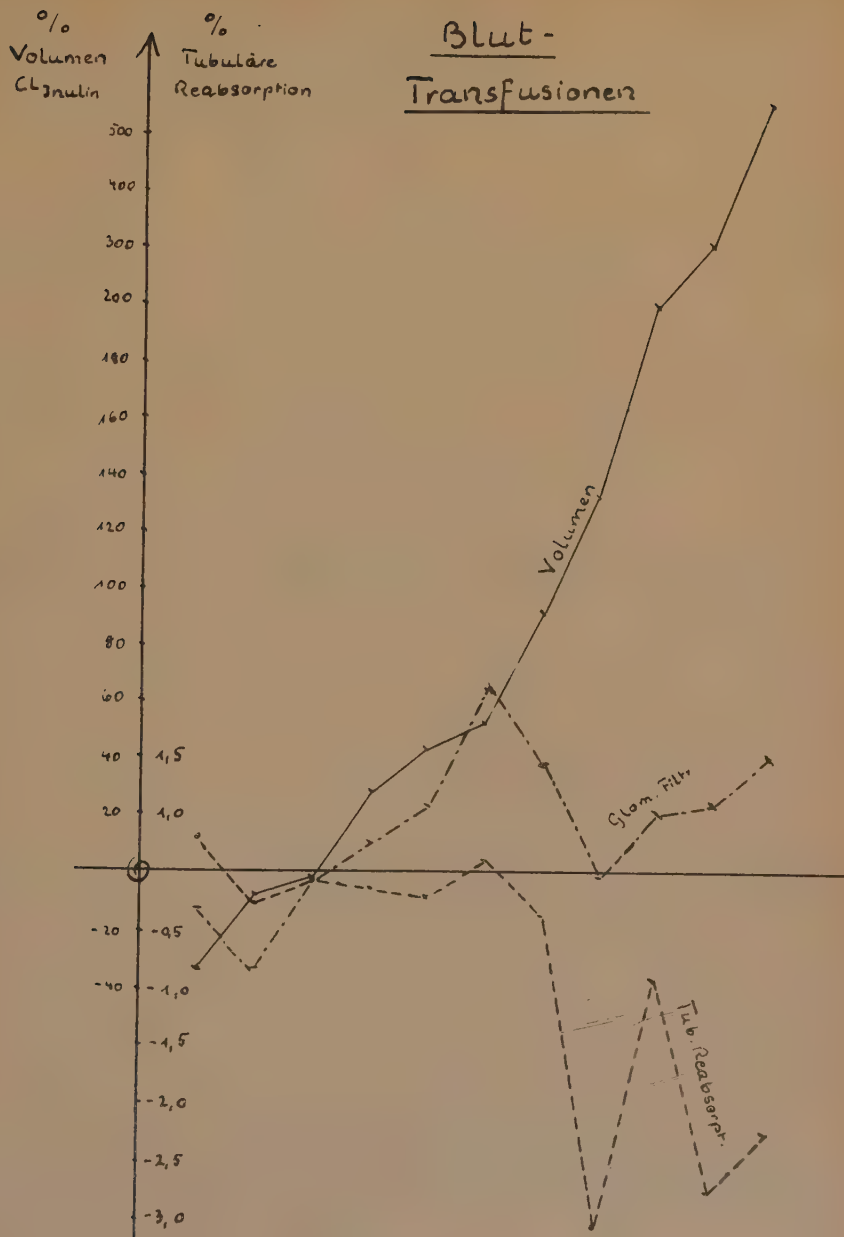


Fig. 7: Prozentuale Veränderungen von Volumen, Glomerulusfiltrat und tubulärer Reabsorption nach Bluttransfusion.

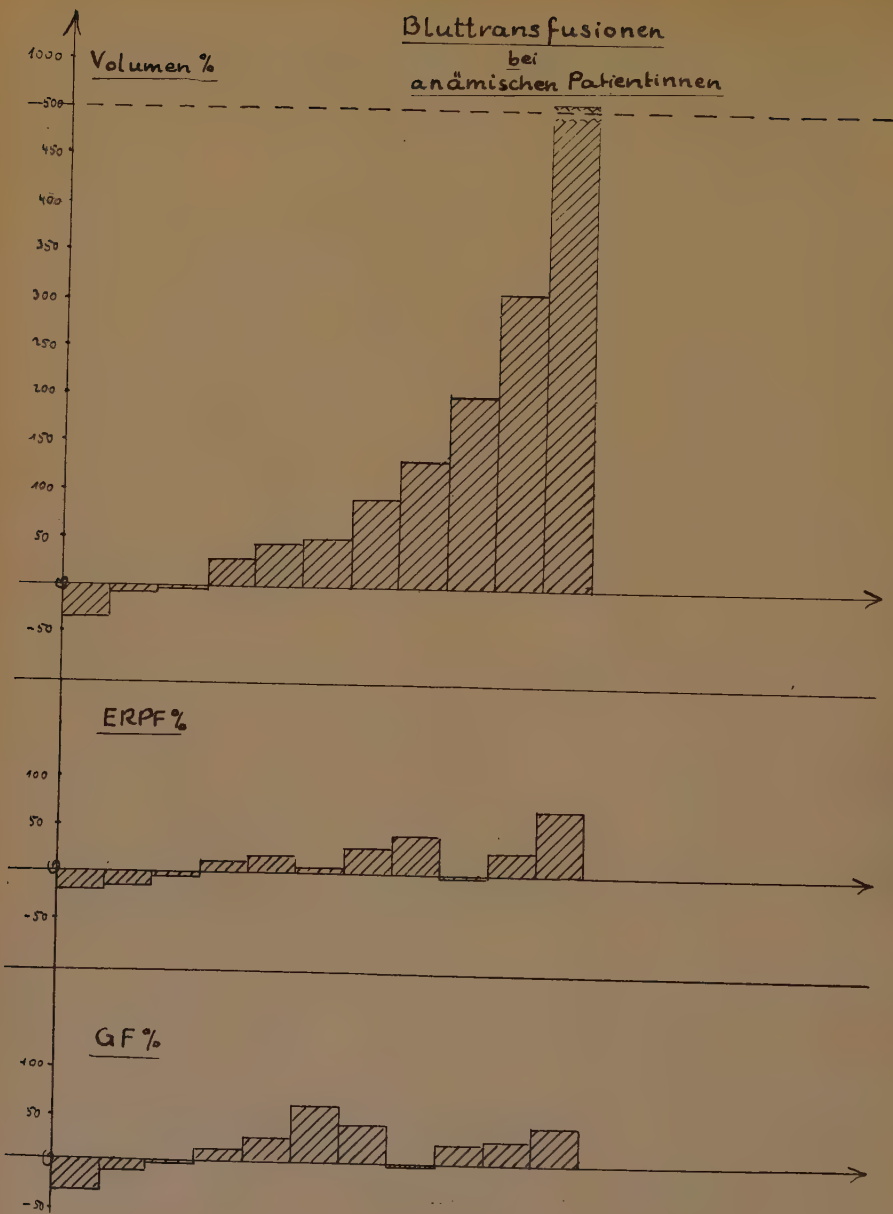


Fig. 8: Prozentuale Zunahmen von Volumen, ERPF und GF nach Bluttransfusionen (11 Fälle)

A	B	C	D	E
1	11,9	105,4	135	28,1
2	12,0	93,0	94,1	1,2
3	11,7	93,0	94,2	1,3
4	13,3	91,1	97,2	6,7
5	12,9	93,7	126,3	34,8

Tab. 5: Anstieg der glomerulären Filtration nach Infusionen.

A = Nummer der Untersuchungen

B = Hb g%

C = GF vor der Infusion

D = GF nach der Infusion

E = prozentualer Anstieg der GF nach der Infusion

Ein ausgesprochenes Verhältnis zwischen GF und Volumen war nicht festzustellen.

Die tubuläre Rückresorption (s. Tab.4) sank auch bei diesen Versuchen nach der Infusion ab, zumindest bei den ersten drei Fällen genau dem Volumenanstieg entsprechend, wie aus Fig.9 ersichtlich ist. Es zeigt sich wieder eine gewisse Proportionalität zwischen GF und tubulärer Reabsorption.

Der effektive renale Plasmafluß steigt zwar in allen Fällen nach der Infusion an und zwar durchschnittlich um 39,2 %, aber sonderbarerweise fast umgekehrt proportional zum Volumenanstieg. Diese Tatsache scheint der Annahme von Manganeli, daß ausschlaggebend für die Diurese nur das Blutminutenvolumen der Niere sei, zu widersprechen. - Wegen der geringen Zahl dieser Fälle erfolgt keine statistische Auswertung der Befunde.

A	B	C	D	E
1	11,9	473,9	770,5	62,6
2	12,0	745,2	1092,0	46,5
3	11,7	527,1	657,5	24,8
4	13,3	775,8	793,9	2,3
5	12,9	655,8	829,8	26,5

Tab. 6: Anstieg des ERPF nach Infusionen.

- A = Nummer der Untersuchungen
- B = Hb g%
- C = ERPF vor der Infusion
- D = ERPF nach der Infusion
- E = prozentualer Anstieg des ERPF nach der Infusion

Eine Übersicht über die Verhältnisse zwischen dem prozentualen Anstieg von Volumen, GF und ERPF gibt Fig. 10.

3. Nierenfunktion im Schockzustand

a) Literaturbericht

Die Funktionsweise der Niere bei Schockzuständen steht besonders in letzter Zeit im Mittelpunkt des Interesses. Fishberg beobachtete, daß nach Schock durch Blutverlust und Ähnlichem die Harnstoffclearance parallel zur renalen Durchblutung abfällt. Er vermutet, daß die Niere der gleichen Ischämie und Vasokonstriktion wie die Haut während des Schocks unterworfen ist.

Diese Ansicht wurde gefestigt durch die Untersuchungen der Rockefeller Hospital Group, die die Nierendurchblutung bei hämorrhagischem und traumatischem Schock gemessen hat und sie proportional zur Schwere des Schocks gesenkt fand. Lanson, Bradley und Cournand beobachteten zur gleichen Zeit bei Menschen im Schockzustand eine der Nierendurchblutung entsprechende Senkung der PAH-Clearance. Van Slyke, Phillips und Mitarb. zeigten durch Unterbindung der Arteria renalis beim Tiere, daß Nierenversagen nach Schock durch organische Schädigung durch Ischämie während des Schocks verursacht wird.

Histologische Studien von Bywaters und Kollegen, Lucké, Mallory und Hollmann (38) haben gezeigt, daß die Hauptveränderungen in den distalen Tubuli, der Henle'schen Schleife und den Sammelrohren liegen und wenig oder gar nicht in den Glomeruli. Nach Hollmann (38) sind diese Veränderungen Folgen einer kritischen oligämischen Durchblutungsstörung der Nieren. Es scheint, daß die Tubuli nach der vorausgegangenen Zellschädigung toten Membranen gleichen, die wegen des osmotischen Druckunterschieds Wasser und gelöste Stoffe in das Blut zurückdiffundieren lassen, so daß eine Anurie folgen muß.

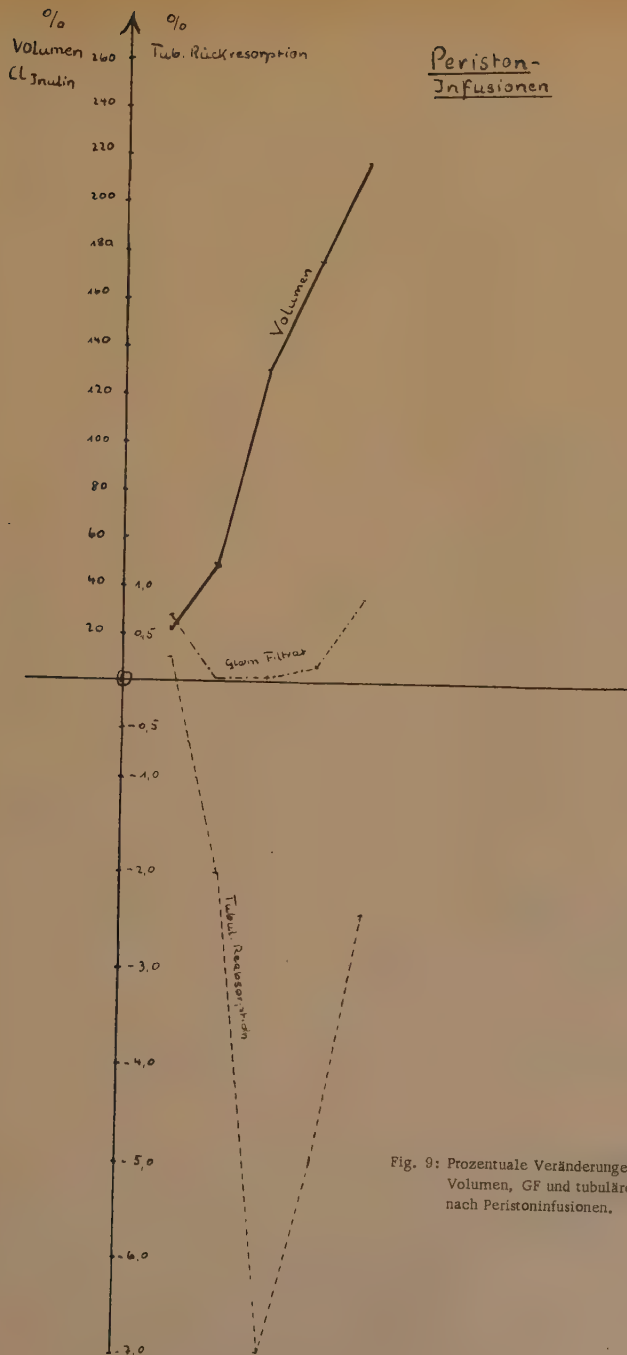


Fig. 9: Prozentuale Veränderungen von Volumen, GF und tubulärer Reabsorption nach Peristoninfusionen.

Periston-Infusionen
bei
anämischen Patientinnen

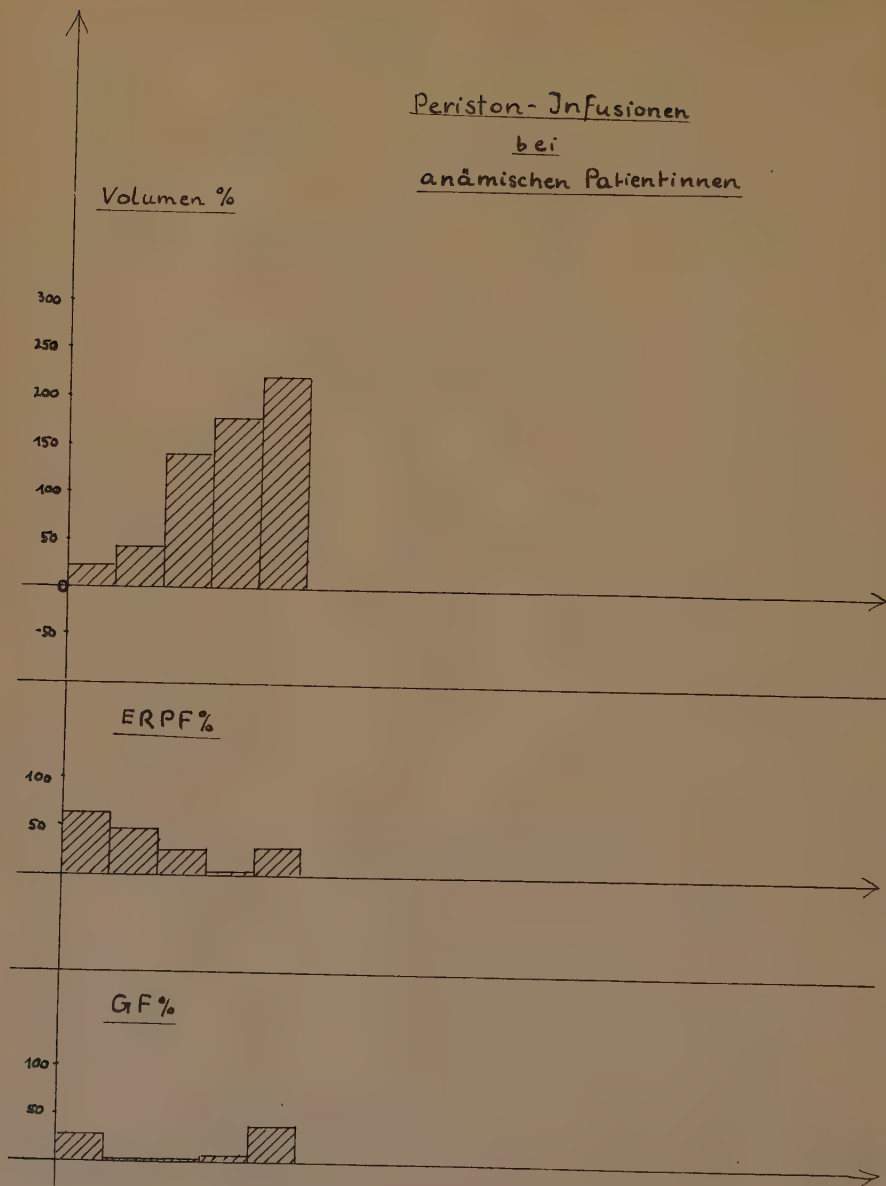


Fig. 10: Prozentuale Zunahme von Volumen, ERPF und GF
nach Peristoninfusionen (5 Fälle)

Beobachtungen von Mallory und von Corcoran und Page zeigen, daß Reste von Hämoglobinderivaten die ein bis mehrere Tage nach Einsetzen des Nierenversagens in den Tubuli gefunden werden. dem Fortschreiten der durch Ischämie begonnenen Tubulusschädigung zuzuschreiben sind.

Der Schocktyp, der hier besprochen wird, entsteht, wenn ein unzureichendes Blutvolumen zur Füllung des Gefäßsystems besteht, also im Sinne eines Volumenmangelkollapses nach Duesberg. Es interessieren hier vor allem die Folgen, die ein Schock infolge von Blutverlust auf die Niere hervorruft.

Van Slyke (67) unterscheidet zwei Phasen:

1. Erste oder ischämische Phase: Die unmittelbaren Folgen eines Kreislaufkollapses auf die Nieren sind zirkulatorischer Art. Der Blutdurchfluß in der Niere ist vermindert und damit auch die Ausscheidung von Wasser und gelösten Substanzen. Es kann in schweren Fällen zur Anurie kommen. Unter den Bedingungen des allgemeinen O_2 -Mangels kommt es nach den Untersuchungen von Kreienberg und Mitarb. zu einer Verminderung der Nierendurchblutung zunächst durch Verengung der Nierenstrombahn, dann durch Absinken des Blutdrucks.

In dieser ersten Phase sind die Zellen jedoch nicht betroffen, und in leichteren Fällen ist kurze Zeit nach Herstellung normaler Kreislaufverhältnisse auch die Nierenfunktion wieder normalisiert. Dies scheint eine Schutzmaßnahme des Körpers zu sein, indem er bei Blutmangelzuständen die akut bedrohten Gebiete - vor allem das Gehirn - versorgt und im Augenblick weniger bedrohte für kurze Zeit durch Gefäßverengung weniger gut durchblutet. Man könnte dies im Sinne Duesberg's als "Zentralisation" bezeichnen. Wenn dagegen ein sehr schwerer Blutverlust besteht, sind auch die Nieren in dies periphere Gebiet eingeschlossen. Bei einem Abfall des Blutdrucks unter 70 mmHg systolisch kommt es zu einer Abnahme der Nierendurchblutung und ein Abfall des systolischen Drucks unter 60-40 mmHg bedingt eine Anurie, da der Druck zur Aufrechterhaltung einer glomerulären Filtration nicht mehr ausreichend ist.

Die Niere scheint zwischen den Skelettmuskeln und der Haut einerseits, die lange Blutleeren aushalten können und dem Zentralnervensystem andererseits, das keine Ischämie überleben kann, zu stehen. Wenn der Blutverlust groß ist und lange andauert, werden die Nieren zugunsten der akut gefährdeten Organe: Lunge, Herz, Gehirn geringer durchblutet.

2. Zweite oder nierenschädigende Phase: Wenn der Schock länger andauert, kann es sein, daß nach Herstellung von normalen Kreislaufverhältnissen die Nierenfunktion nicht mehr normal ist. Durch die hypoxämische Schädigung der sehr O_2 -manglempfindlichen Tubuluszellen kann die Anurie oder Oligurie fortbestehen, oder es wird ein Urin mit niedrigem spezifischen Gewicht ausgeschieden. Dies kann in zwei bis zwanzig Tagen zur tödlichen Urämie führen, oder aber die Niere kann sich langsam wieder zu normaler Leistungsfähigkeit erholen.

Es gibt keine scharf trennende Linie zwischen den beiden Phasen. Die rein funktionelle, zirkulationsbedingte Unterfunktion kann bei lang ausgedehntem Schock in einen Zustand wachsender organischer Schädigung übergehen.

Nierenschäden durch Schock

Lucké zeigte, daß die histologischen Bilder der Niere nach einem Kreislaufschock weitgehend gleich waren: Glomeruli und proximale Tubuli sind unversehrt, distale Tubuli und dicker Teil der Henle'schen Schleife degeneriert oder mit frischen Nekrosen durchsetzt.

Mallory konnte die Veränderungen, die er als "Nephrose des unteren Nephrons" (lower nephron nephrosis) bezeichnete, in Beziehung zur Zeit setzen (nach 67):

1. Nach 24 Stunden: Fettvakuolen im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife.
2. Nach 24-72 Stunden: Ansammlung von Hämoglobin und Myoglobin in den distalen Tubuli und den Sammelrohren.
3. Am 3. - 5. Tage Nekrose und Regeneration der Epithelien der aufsteigenden Schleife und der distalen Tubuli.

Mallorys Beobachtung, daß die histologischen Veränderungen erst frühestens 24 Stunden nach dem Schock auftreten, zeigt, daß eine histologisch nicht nachweisbare Schädigung der tubulären Zellen während des Schocks vorausgeht.

Die primäre Ursache der Nierenschädigung ist also wahrscheinlich die Ischämie, während des Schocks. Dies wurde durch verschiedene klinische Beobachtungen belegt.

Darmady et al. und Maegraith stellten Schockversuche bei Hunden an. Im akuten Schock schieden die Nieren weiterhin 85-90 % von PAH aus. Erst bei einem Abfall der Nierendurchblutung auf unter 5 % der Norm nach wie-

derholten Traumen oder Hämorrhagien sank die PAH-Clearance wesentlich ab. Nach 24-stündiger Ischämie durch Unterbindung der Arteria renalis sank das PAH auf 10 - 20 %. Nach 4 Stunden kam es zur Anurie. Nach Infusion eines Plasmavolumens, das nur 1/4 des verlorenen Blutes zu betragen braucht, stieg die Clearance wieder auf praktisch normale Höhe an (67).

Himbert beobachtete bei Herzkranken orthostatische Kollapszustände und stellte fest, daß die Nierendurchblutung stark reduziert war, daß nach Aufhören des Kollaps schnelle Wiederherstellung der Gesamtkörperdurchblutung, aber nur langsame Restauration der Nierendurchblutung eintrat. Wasser- und Natriumausscheidung blieben lange reduziert (36, 37).

Hayes untersuchte 22 Patienten, bei denen während operativer Eingriffe der Blutdruck um 25 % systolisch und mehr abgefallen war, ohne daß klinisch eine Nierenschädigung zu erkennen war. Schockdauer 1 - 8 1/2 Stunden. Es wurden Bluttransfusionen durchgeführt. Am ersten postoperativen Tag wurden Konzentrationsversuche zur Prüfung der tubulären Funktion und Harnstoffclearances zur Prüfung der glomerulären Funktion angestellt. Bei 13 Patientinnen zeigte sich keine Störung, der Blutdruck stieg nach höchstens 1 Stunde wieder an. 9 Personen zeigten Veränderungen in der Harnstoffclearance zwischen 20 und 60 % der Norm. Die früheste Normalisierung wurde nach 31 Tagen, die späteste nach 295 Tagen festgestellt. Der Konzentrationsversuch war bei 4 von den 9 Patienten an der unteren Grenze der Norm und darunter. Normalisierung erfolgte nach 80 bis 330 Tagen (34).

Lewis schreibt, daß die PAH-Clearance unverändert bleibe bis zu einem Blutdruckabfall auf 1/10 des Normalen; die Vorgänge im distalen Tubulus sollen jedoch schon früher gestört werden (47).

Kleinschmidt fand bei durch Megaphen künstlich hervorgerufenem Kollaps eine mäßige Herabsetzung der Diurese bis auf 0,3 % des Normalen. Als adäquater Reiz wird von ihm die Volumenminderung innerhalb des Gefäßsystems angesehen. Dadurch werde vermehrt Adiuretin ausgeschüttet (41).

Moyer fand bei Schockzuständen nach anschließenden Bluttransfusionen ein Ansteigen des ERPF und des GF (51).

Auch Van Slyke betont die Wichtigkeit der sofortigen Bluttransfusion oder der Infusion von Blutersatzmitteln zur Vermeidung von Dauerschäden. Allerdings müsse, wenn die Anurie bzw. Oligurie trotzdem bestehen bleibe, die Infusion abgesetzt werden, da die Nieren offensichtlich nicht in der Lage seien, die Exkretion wieder aufzunehmen. Dies könne sonst zu Herzversagen oder Lungenödem führen (67).

Die Bedeutung einer Therapie des akuten Blutungskollapses mit Transfusionen geht auch daraus hervor, daß bei der minderdurchbluteten Kollapsniere eine Behandlung mit Sympathicomimetica wohl den Blutdruck normalisiert, aber den glomerulären Gefäßspasmus in der Niere noch verstärkt (43).

b) Eigene Versuchsergebnisse

Clearance und Bluttransfusion bei Patientinnen im Schockzustand

Um die Nierenfunktion im hämorrhagischen Schock und ihre Veränderungen nach Bluttransfusionen zu beobachten, wurden bei 9 Patientinnen, die sich infolge starken Blutverlustes im Kollaps, bzw. in zwei Fällen im Präkollaps befanden, mit deutlichen Anzeichen des Kreislaufversagens: kalter Schweiß, Blässe, Absinken des Blutdrucks, schneller Puls, Ohnmacht, die folgenden Untersuchungen angestellt:

Es wurden Transfusionen von je 2 x 500 ccm Konservenblut (Gesamtblut) durchgeführt und - ebenso wie bei den Versuchen bei anämischen Patientinnen - während einer Stunde nach der Transfusion Diurese, glomeruläre Filtration (Inulin-Clearance), effektiver renaler Plasmafluß (PAH-Clearance) und die tubuläre Rückresorption gemessen. Die Untersuchungen waren mit erheblichen Schwierigkeiten verknüpft, da die Venen zum Teil fast völlig kollabiert waren und weil besonders bei den Patienten mit einer Extrauterin-Gravidität die Zeit drängte. Die Untersuchungen wurden aber in allen Fällen gut vertragen, der Zustand der Patientinnen besserte sich nach den Transfusionen deutlich. Dies zeigte sich besonders auch daran, daß der Blutdruck in allen Fällen wieder zu normaler Höhe anstieg.

Es handelte sich bei den Patientinnen in 5 Fällen um eine Extrauterin-Gravidität, in einem Fall um einen Kollaps nach einer Totaloperation nach Wertheim, in 2 Fällen um starke Abortusblutungen, in 1 Fall um eine Pfählungsverletzung mit starkem Blutverlust, also in allen Fällen um einen Volumenmangelkollaps nach ausgedehnten Hämorrhagien. Der Blutdruck lag nur in 2 Fällen an der für die Nierenfunktion kritischen Grenze von 60 mmHg systolisch, so daß er also wohl kaum für die unten zu besprechenden Veränderungen des Glomerulusfiltrats und des ERPF verantwortlich zu machen ist.

Es zeigt sich bei diesen Patientinnen, bei denen eine deutliche Oligurie bestand, nach der Transfusion ein deutlicher Anstieg der Diurese in 7 von 9 Fällen, in einem Fall sogar bis zu 2333 % des Ausgangswertes (s. Tab. 7). Im

Durchschnitt betrug der Diureseanstieg nach der Transfusion rund 121 % des Ausgangswertes. Dies könnte wiederum als Beweis für den Volumenregulationsmechanismus mit der Niere als Erfolgsorgan dienen.

A	B	C	D	E	F	G
1	60/?	110/70	0,14	0,08	- 42,9	0,09
2	120/85	130/85	0,51	0,45	- 13,3	1,02
3	80/30	115/65	0,90	1,05	16,7	0,30
4	110/60	115/75	1,17	1,45	23,9	- 8,20
5	80/40	120/80	0,97	1,30	25,4	1,40
6	90/30	125/75	0,95	1,35	42,1	- 0,20
7	60/?	105/60	0,15	0,35	133,0	- 0,10
8	80/35	115/75	0,80	3,04	280,0	- 1,60
9	85/40	120/70	0,15	3,65	2333,0	- 3,10

Tab. 7: Veränderungen des Blutdrucks, des Volumens und der tubulären Rückresorption nach der Transfusion.

A = Nummer der Untersuchungen

B = Blutdruck vor der Transfusion

C = Blutdruck nach der Transfusion

D = Urinvolumen vor der Transfusion

E = Urinvolumen nach der Transfusion

F = prozentualer Anstieg des Urinvolumens nach der Transfusion

G = prozentualer Anstieg, bzw. Abfall der tubulären Rückresorption nach der Transfusion.

Auch bei diesen Versuchen konnte keine Proportionalität zwischen dem zugeführten Blutvolumen und der Diurese festgestellt werden, da auch hier die zugeführten Mengen immer gleich groß waren, der Diureseanstieg aber sehr verschieden hoch war. Auch zwischen Blutdruck- und Diureseanstieg konnten keine sicheren Beziehungen festgestellt werden. Für den Diureseabfall in 2 Fällen konnte keine stichhaltige Erklärung gegeben werden, es sei denn, daß auch hier psychische Alterationen mit im Spiel waren oder daß der Schock bereits so lange gedauert hatte, daß bereits eine Nierenschädigung entsprechend der 2. Phase nach van Slyke eingetreten war. (Die Dauer des Schocks ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen, da die Patientinnen meist von außerhalb in die Klinik kamen und keine genauen Angaben gemacht werden konnten.) Diese Nierenschädigung erscheint jedoch sehr fraglich, wenn man bedenkt,

daß gerade die eine dieser 2 Patientinnen sich nur im Präkollaps befand und noch einen völlig normalen Blutdruck von 125/85 hatte.

Weiterhin zeigte sich bei der Bestimmung der glomerulären Filtration mit Hilfe von Inulin-Clearance vor und nach der Transfusion, daß sie in allen Fällen 1. im akuten Schockzustand weit unter dem Normalwert liegt, und zwar auch in den Fällen, bei denen der Blutdruck noch ganz oder fast normal ist und daß sie 2. nach der Transfusion ganz eindeutig zunimmt, und zwar im Durchschnitt um 84,9 % des Ausgangswertes. Eine direkte Beziehung zwischen Diureseanstieg und Anstieg der glomerulären Filtration nach der Bluttransfusion scheint auch hier nicht zu bestehen (Tab. s. unten). Auch zu dem Verhalten der tubulären Rückresorption ist kein sicheres Verhältnis zu erkennen.

A	B	C	D	E	F
1	60/?	110/70	49,9	75,5	51,3
2	120/85	130/85	26,1	47,6	82,4
3	80/30	115/65	52,5	75,6	44,0
4	110/60	115/75	48,7	92,9	90,8
5	80/40	120/80	36,7	113,9	210,4
6	90/30	125/75	86,5	108,0	24,9
7	60/?	105/60	46,5	58,5	25,8
8	80/35	115/75	27,9	61,1	148,0
9	85/40	120/70	29,7	102,5	245,7

Tab. 8: Veränderungen des Blutdrucks und der glomerulären Filtration nach der Transfusion.

A = Nummer der Untersuchungen

B = Blutdruck vor der Transfusion

C = Blutdruck nach der Transfusion

D = G. F. vor der Transfusion

E = G. F. nach der Transfusion

F = prozentualer Anstieg der G. F. nach der Transfusion.

Die PAH-Clearance war in allen Fällen im akuten Schockzustand ganz erheblich erniedrigt, wie es ja der "ischämischen Phase" Van Slykes entspricht (67) und zwar war sie auch in den Fällen erniedrigt, bei denen noch ein annähernd normaler Blutdruck bestand, so daß man nicht behaupten kann,

daß die niedrige PAH-Clearance in irgend einer Weise mit dem Grad der Herabsetzung des Blutdrucks in Beziehung gesetzt werden könnte. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Versuchen von Kleinschmidt (41) und widersprechen den Beobachtungen von Lewis, der erst bei einem Blutdruckabfall auf 1/10 der Norm eine Herabsetzung der PAH-Clearance sah (47).

Nach den Bluttransfusionen stieg die PAH-Clearance in allen Fällen deutlich an, im Durchschnitt um rund 60 % des Ausgangswertes. Die gleichen Ergebnisse: Anstieg von glomerulärer Filtration und ERPF nach Bluttransfusionen bei Schock konnte auch Moyer (51) beschreiben.

Eine Proportionalität zum Volumenanstieg konnte nicht festgestellt werden, eher noch eine gewisse, wenn auch sehr unsichere Ähnlichkeit mit der Zunahme der glomerulären Filtration.

A	B	C	D	E	F
1	60/?	110/70	210,8	327,0	55,14
2	120/85	130/85	256,4	267,5	4,33
3	80/30	115/65	228,2	392,25	71,90
4	110/60	115/75	289,9	469,9	62,07
5	80/40	120/80	209,0	521,5	149,04
6	90/30	125/75	426,9	468,0	9,63
7	60/?	105/60	303,0	411,0	35,60
8	80/35	115/75	202,5	670,5	231,10
9	85/40	120/70	97,15	210,0	116,20

Tab. 9: Veränderungen des Blutdrucks und des ERPF nach der Transfusion.

A = Nummer der Untersuchungen

B = Blutdruck vor der Transfusion

C = Blutdruck nach der Transfusion

D = ERPF vor der Transfusion

E = ERPF nach der Transfusion

F = prozentualer Anstieg der ERPF nach der Transfusion.

Abschließend muß vielleicht noch hervorgehoben werden, daß die Befunde bei den Einzelfällen nur mit Zurückhaltung bewertet werden können. Wir wissen aus der Kritik an Clearance-Methoden, daß diese nur unter bestimmten Voraussetzungen ein sicheres Maß für die Größe des Glomerulumfiltrates und für die Nierendurchblutung darstellen.

Dabei wird eine wesentliche Voraussetzung darin gesehen, daß die Untersuchungen unter Grundumsatzbedingungen ausgeführt werden d.h. mit lange vorausgehender Bettruhe und gleichmäßigen Versuchsbedingungen. Gerade bei den Kollapsfällen kamen die Patientinnen jedoch direkt von zu Hause in die Klinik, waren auch zum größten Teil vorher nicht bettlägerig gewesen.

Schließlich ist noch zu bedenken, daß keine Konstanz der Diurese bestand, die Schwankungen des Harnvolumens im Gegenteil z. T. ganz erheblich waren. Ich habe auch schon hervorgehoben, daß manche Patientinnen durch den Anblick der Infusionsspritze und durch die Vorbereitungen zur Transfusion etwas aufgeregt waren.

Um derartige Schwankungen bei den Einzelfällen auszuschalten, haben wir anschließend die Durchschnittswerte der Einzelbefunde in den Untersuchungsgruppen errechnet.

Es wurde der prozentuale Anstieg von Urinvolumen, glomerulärer Filtration und effektivem renalem Plasmafluß nach Bluttransfusionen bei den Patientinnen mit chronischer Anämie und ausgeglichenen Kreislaufverhältnissen und bei den Kollaps-Patientinnen mit reduziertem Kreislauf miteinander verglichen (s. Fig. 15). Es ergab sich, daß der Unterschied im Anstieg des Urinvolumens zwischen den beiden Untergruppen nicht bedeutend ist. Er betrug 95 % bei den anämischen Patientinnen zu 121 % bei den Kollapsfällen. Der Unterschied im prozentualen Anstieg der glomerulären Filtration ist dagegen ganz bedeutend: bei den chronischen Anämien beträgt die Zunahme nur 14,7 %, bei den Schockfällen dagegen 84,9 %, also 70,2 % mehr. - Fast ebenso groß ist der Unterschied in der Zunahme der PAH-Clearance, die bei den anämischen Patientinnen 13,3 %, bei den Kollaps-Patientinnen aber 60 % beträgt, also um 46,7 % mehr.

Das unterschiedliche Verhalten der Partialfunktionen der Nieren nach Transfusionen zwischen den Fällen mit einer leichten chronischen Anämie und den akuten Kollapsfällen ist ohne weiteres verständlich, da bei den ersteren die Ausgangswerte des Blutdrucks, der renalen Durchblutung und der glomerulären Filtration vor der Transfusion annähernd normal waren. Dagegen erfolgte bei den Kollapsfällen wahrscheinlich über eine Normalisierung des Blutdrucks eine erhebliche Verbesserung der Nierendurchblutung und der Filtration, so daß durch die Zunahme des intravasalen Volumens der prozentuale Anstieg der Partialfunktionen der Niere bei den Kollapsfällen größer sein muß als bei den Fällen mit ausgeglichenen Kreislaufverhältnissen.

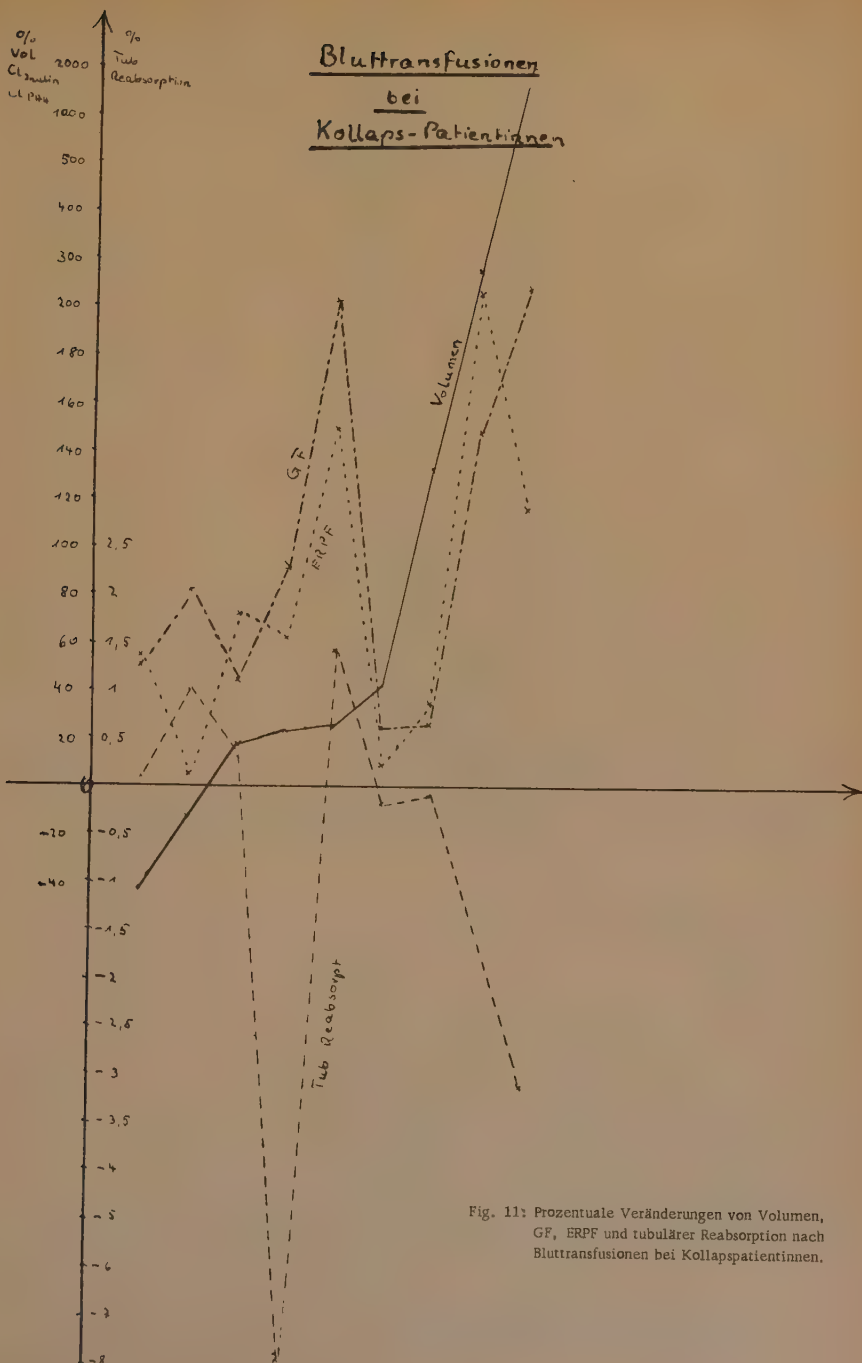


Fig. 11: Prozentuale Veränderungen von Volumen, GF, ERPF und tubulärer Reabsorption nach Bluttransfusionen bei Kollapspatientinnen.

Bluttransfusionen
bei
Kollaps-Patientinnen

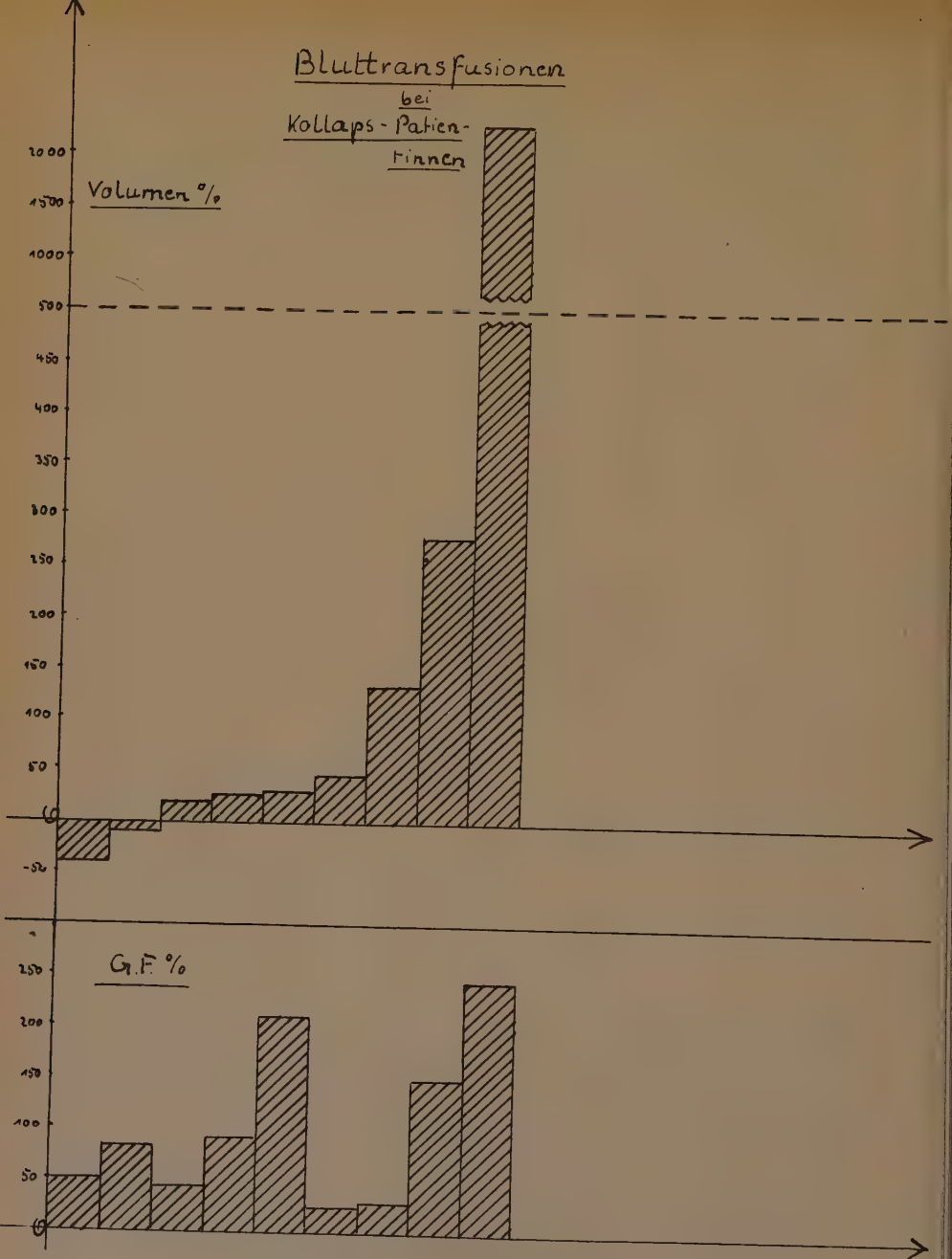


Fig. 12: Prozentuale Zunahmen von Volumen und GF
nach Bluttransfusionen bei Kollapspatientinnen
(9 Fälle).

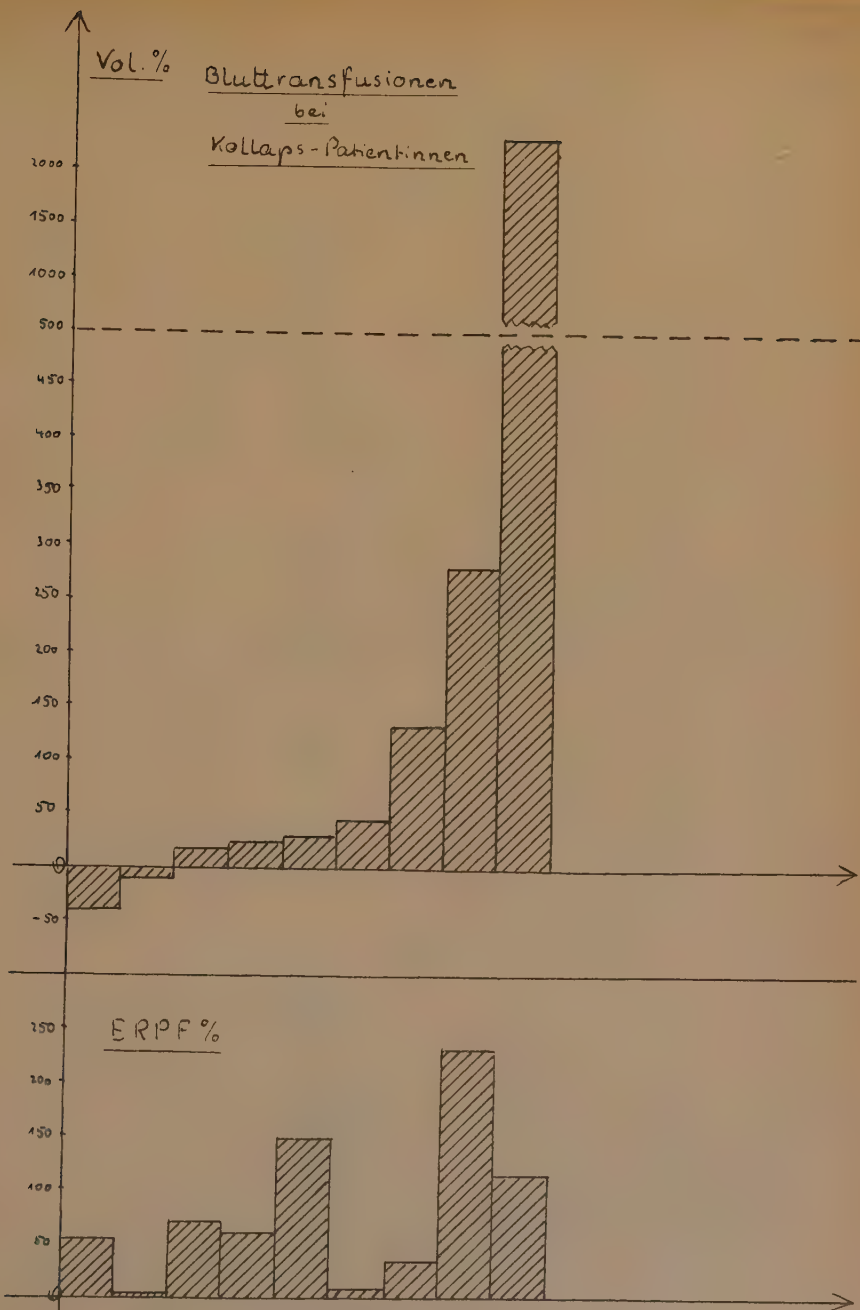
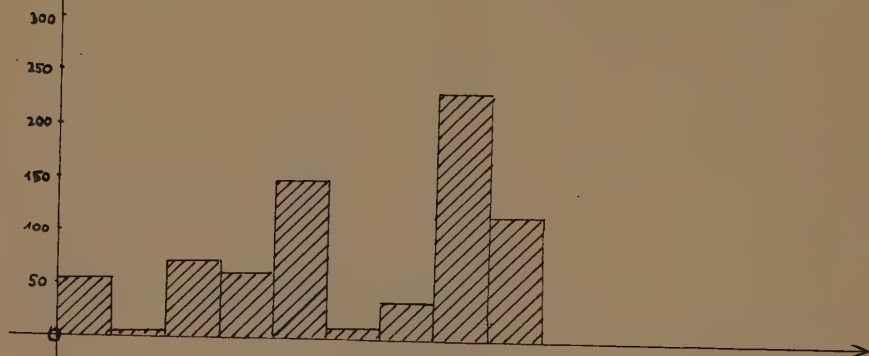


Fig. 13: Prozentuale Zunahmen von Volumen und ERPF
nach Bluttransfusionen bei Kollapspatientinnen
(9 Fälle).

Bluttransfusionen
bei
Kollaps - Patientinnen

ERPF %



G.F. %

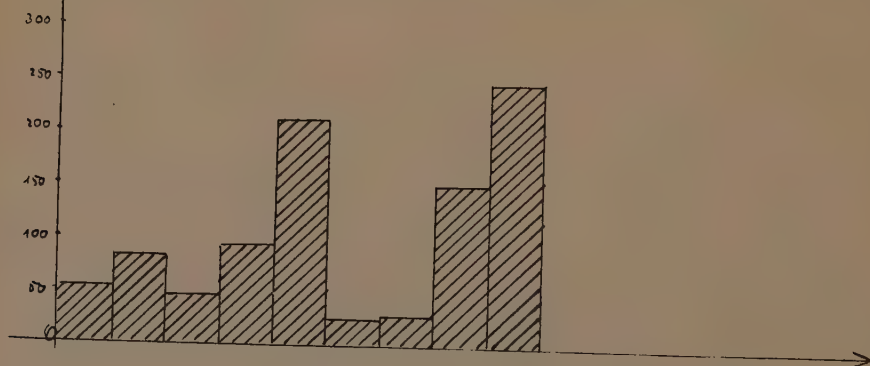


Fig. 14: Prozentuale Zunahmen von ERPF und GF nach Bluttransfusionen bei Kollapspatientinnen (9 Fälle).

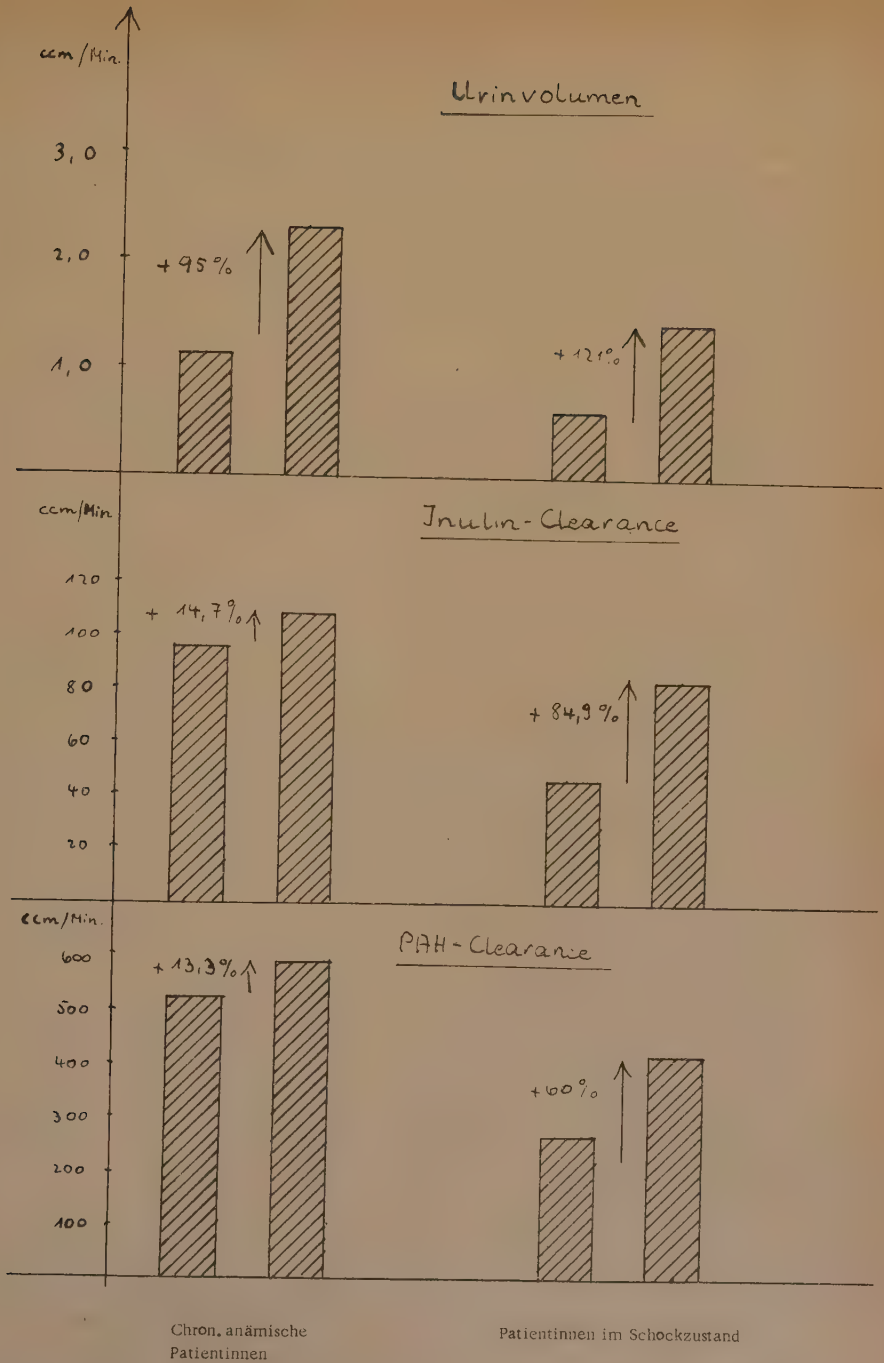


Fig. 15: Vergleich des prozentualen Anstiegs von Urinvolumen, Inulinclearance und PAH-Clearance nach Bluttransfusionen bei chronisch anämischen Patientinnen und bei Patientin-

DISKUSSION DER BEFUNDE

Es wurde in dieser Arbeit versucht, das Verhalten der Partialfunktionen der Niere bei akuten Blutvolumenschwankungen zu beobachten. Da nach Gauer die Niere das Erfolgsorgan für den Volumenregulationsmechanismus des Körpers ist, mußten sich Veränderungen des Blutvolumens auf ihre Funktionen in charakteristischer Weise auswirken.

Bei 11 chronisch anämischen Patientinnen wurden Bluttransfusionen von je 1 000 ccm Konservenblut durchgeführt. Vor und nach der Transfusion wurden Diurese, Glomerulumfiltrat (mittels der Inulin-clearance) und effektiver renaler Plasmafluß (mit Hilfe der PAH-Clearance) gemessen. Es zeigte sich, daß die Diurese nach der Transfusion in den meisten Fällen ganz eindeutig anstieg, durchschnittlich um 95 % des Ausgangswertes. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Flear (20), Judson (39), Schwalm und Göltner (64) überein, die ebenfalls nach Transfusionen einen ganz eindeutigen Diureseanstieg feststellen konnten. - Auch glomeruläre Filtration und renaler Plasmafluß stiegen nach der Transfusion an, die GF um durchschnittlich 14,7 %, der ERPF um durchschnittlich 13,3 % des Ausgangswertes. Auch bei den Versuchen Levitts (46), Chalmers (13), Judsons (39) und Scabos (62) veränderten sich Diurese, GF und ERPF entsprechend den Blutvolumenveränderungen, nur daß diese Autoren von einer Volumenverminderung ausgingen, während wir das Blutvolumen durch Transfusionen vermehrten.

In schroffem Gegensatz zu diesen Autoren steht Saretzky (60), der nach Bluttransfusionen einen Abfall der Diurese, der glomerulären Filtration und des Nierenplasmaflusses beobachtete.

In unserer Arbeit ließen sich mittels partieller statistischer Korrelationen außerdem noch Beziehungen zwischen Hb und dem Anstieg von Diurese, GF und ERPF feststellen, und zwar in dem Sinne, daß bei niedrigem Hb auch der Anstieg von Diurese, GF und ERPF gering war, bei relativ hohen Hb-Ausgangswerten aber die Diurese, GF und ERPF stärker anstiegen.

Bei 5 chronisch anämischen Patientinnen wurden Infusionen von je 1000 ccm Periston durchgeführt und wiederum Diurese, glomeruläre Filtration und effektiver renaler Plasmafluß vor und nach der Infusion gemessen. Es ergaben sich ähnliche Befunde wie bei den Bluttransfusionen: die Diurese stieg um durchschnittlich 97,05 %, die GF um 14,9 % und der ERPF um 39,2 % an. Bei der Berechnung der tubulären Reabsorption zeigte sich, daß sie jeweils nach der Transfusion absank.

Die gleichen Beobachtungen machte Manganelli (49), der bei der Infusion großmolekularer Substanzen einen Diureseanstieg sah, der aber als entscheidenden Faktor das Blutminutenvolumen der Niere ansah.

+

Bei 9 Patientinnen, die im akuten Volumenmangelkollaps nach ausgedehnten Hämorrhagien zur Aufnahme kamen, wurden ebenfalls Bluttransfusionen von je 1000 ccm durchgeführt. Vor und nach der Transfusion wurden wieder Diurese, Glomerulumfiltrat und Nierenplasmadurchfluß gemessen. Der Blutdruck lag nur in 2 Fällen an der für die Nierenfunktion kritischen Grenze von 60 mmHg systolisch. Die Ausgangswerte von Diurese, GF und ERPF lagen in den meisten Fällen weit unter der Norm, wohl entsprechend der "ersten oder ischämischen Phase" von Slykes. Dieser Abfall von Diurese und PAH-Clearance wurde auch durch die Versuche von Darmady und Maegraith bestätigt, die bei Hunden Schockzustände hervorriefen (67), außerdem durch die Ergebnisse von Himbert bei orthostatischem Kollaps und von Kleinschmidt bei durch Magaphen künstlich hervorgerufenen Kollaps (41). Die Ansicht von Lewis (47), daß die PAH-Clearance unverändert bleibe, bis zu einem Blutdruckabfall auf 1/10 des Normalen, ließ sich bei unseren Untersuchungen nicht bestätigen, da die PAH-Clearance auch bei den Fällen mit fast normalem Blutdruck bereits beträchtlich herabgesetzt war.

Nach der Transfusion waren die prozentualen Anstiege von Urinvolumen, GF und ERPF z. T. ganz beträchtlich (Diurese durchschnittlich um 121 %, GF um 84,9 % und ERPF um 60 % des Ausgangswertes). Beziehungen zum Blutdruck konnten nicht gefunden werden. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kam Moyer nach Bluttransfusionen bei Schockzuständen (51).

+

Abschließend konnte noch gezeigt werden, daß der prozentuale Anstieg von Glomerulumfiltration und effektivem renalem Plasmafluß nach Bluttransfusionen bei den Patientinnen mit chronischer Anämie durchschnittlich weit geringer ist als bei den Kollaps-Patientinnen. Bei dem jeweiligen prozentualen Anstieg des Urinvolumens ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen dagegen nicht sehr bedeutend (s. Fig. 15). Dieses unterschiedliche Verhalten dürfte wohl darauf beruhen, daß bei den chronisch anämischen Patientinnen die Ausgangswerte des Blutdrucks, der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtration annähernd normal waren, während bei den Kollaps-Patientinnen wohl doch die Normalisierung des Blutdrucks eine Verbesserung der stark erniedrigten Nierendurchblutung und der Filtration bewirkt. Durch die Zunahme des intravasalen Volumens muß dann auch der Anstieg der Partialfunktionen der Niere größer sein als bei den Fällen mit normalen Kreislaufverhältnissen.

+

Diese Versuchsergebnisse zeigen, daß die Niere in ganz besonderer Weise auf akute Blutvolumenschwankungen mit Veränderungen ihrer Partialfunktionen reagiert, daß sie also wohl im Sinne Gauer's als Erfolgsorgan für den Volumenregulationsmechanismus des Körpers angesehen werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird berichtet über Bestimmungen des Urinvolumens, der Inulinclearance und der PAH-Clearance vor und nach Transfusionen von je 1000 ccm Konservenblut bei 11 chronisch anämischen Patientinnen, bei 5 chronisch anämischen Patientinnen vor und nach Peristoninfusionen und bei 9 Patientinnen vor und nach Bluttransfusionen im akuten Schock nach schweren Blutverlusten.

1. Bei den chronisch anämischen Patientinnen stiegen nach den Bluttransfusionen die Diurese um durchschnittlich 95 %, das Glomerulusfiltrat um 14,7 %, der effektive renale Plasmafluß um 13,3 % des Ausgangswertes an. Es zeigten sich mittels der Korrelationsstatistik Beziehungen zum Ausgangswert des Hb g%, da bei niedrigem Hb der Volumen-, GF- und ERPF-Anstieg gering waren und umgekehrt bei höheren Hb-Werten Volumen, GF und ERPF stärker anstiegen.
2. Nach Peristoninfusionen stiegen bei chronisch anämischen Patientinnen die Diurese um 97,05 %, die Inulinclearance um 14,9 % und die PAH-Clearance um 39,2 % des Ausgangswertes an.
3. Bei Patientinnen im akuten Kollapszustand nach vorausgegangenen Blutungen waren
 - a) vor der Transfusion des Urinvolumen, das GF und der ERPF stark herabgesetzt.
 - b) Es stiegen bei diesen Patientinnen nach Bluttransfusionen das Urinvolumen um 121 %, das Glomerulusfiltrat um 84,9 % und der ERPF um 60 % des Ausgangswertes an. Sichere Beziehungen zum Blutdruck konnten nicht festgestellt werden.
4. Beim Vergleich zwischen chronisch anämischen und Kollaps-Patientinnen zeigt sich, daß der Unterschied im prozentualen Anstieg der Diurese nicht sehr eindrucksvoll, daß der Anstieg des GF und des ERPF bei den Patientinnen im Kollapszustand aber erheblich größer ist als bei den chronisch anämischen Patientinnen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Anderson, B. : Berl. Med. 8, 33 (1957)
2. Auerswald, W. : Wiener Klin. Wschr. 62, 433 (1950)
3. Balint, A., Fekete,
Kiss, Bacsalmasi, S.,
Szaly, S. : Acta med.scand. 154, 407 (1956)
4. Bansi, H. W. : Med.Klinik 52, 1009 (1957)
5. Bargmann, W. : Histologie und mikroskopische Anatomie des
Menschen, 2.Bd., Thieme-Verlag, Stutt-
gart 1951
6. Bartter, F. C.,
Liddle, G. W. u.
Mitarb. : Journ. Clin. Invest. 35, 1306 (1956)
7. Becher, E. : Nierenkrankheiten, 1.Bd., Verlag Fischer,
Jena 1944
8. Beck, J. C.,
Dyrenfurth, I.,
Giroud, C. : Arch.of Int. Med. 96, 463 (1955)
9. Benninghoff, A. : Lehrb.d.Anatomie des Menschen, 2.Bd.,
Verlag Urban & Schwarzenberg 1952
10. Brandstetter, F. : Wiener Med. Wschr. 40, 739 (1953)
11. Buchborn, E. : Klin. Wschr. 35, 717 (1957)
12. Cassella-Farbwerke : Nierenfunktionsprüfung mit Nephrotest
13. Chalmers : Journ.of Physiol. 55, 218 (1952)
14. Cost : Ann.d.Physiol. 64, 307 (1952)
15. Deutsch, E. : Über die klinische Bedeutung der Inulin-clearan-
ce, Laevosangesellschaft
16. Dost, F. H. : Klin. Wschr. 27, 257 (1949)
17. Duncan, L. : Journ.of Clin. Invest. 35, 1299 (1956)

18. Farrell, G. L. : Circul. Res. 4, 606 (1956)
19. Fischer, A. : K. Z. B. f. ges. inn. Med. 164, 73 (1956)
20. Flear, C. T. G. , Clinc. Science 14, 575 (1955)
Clarke, R. :
21. Földi, M. , Kovach, A. : Acta med. Budap. 8, 19 (1955)
22. Földi, M. , Kovach, A. : Z. f. ges. exp. Med. 129, 15 (1957)
23. Frey, E. , Die Funktion der gesunden und kranken Niere.
Frey, J. : Verlag Springer 1950
24. Frey, E. : Nierentätigkeit und Wasserhaushalt. Verlag
Springer 1951
25. Friedberg, V. : Zentralbl. f. Gynäkol. Sonderdr. aus Heft 49,
76, 2135 (1954)
26. Friedberg, V. : Der Wasserhaushalt und die Nierenfunktion in
der normalen und pathologischen Schwanger-
schaft. Georg Thieme-Verlag, Leipzig 1957
27. Friedberg, V. u. Klin. Wschr. Sonderdr. 35, 974 (1957)
I. Rübenach :
28. Friederiszick, F. K. : Nieren-Clearance-Untersuchungen im Kindes-
alter, Verlag S. Karger, Basel 1954
29. Gauer, O. , Klin. Wschr. 34, 356 (1956)
Henry, J. P. :
30. Gauer, O. , Circul. Res. 4, 79 (1956)
Henry, J. P.
Sieker, O. :
31. Gerbner, M. : Acta Physiol. Budap. 9, 47 (1946)
32. Gömory, P. : Ztschr. f. ärztl. Fortbildung 49, 605 (1955)
33. Hamm, H. : Materia med. Nordmark 7, 4 (1955)
34. Hayes, M. A. : Anals of Surgery 146, 523 (1957)
35. Heinz, R. : Klin. Wschr. 35, 819 (1957)

36. Himbert, J.,
Scébat, L., La Semaine des Hopitaux de Paris 32, (1956)
Kremer, R.:
37. Himbert, J., La Semaine des Hopitaux de Paris 32, (1956)
Lenègre, J.:
38. Hollmann, K. H. : Frankf. Ztschr. f. Pathol. 67, 210 (1956)
39. Judson, W. J. : Journ. Clin. Invest. 34, 1591 (1955)
40. Kleinschmidt, A. : Drottes Freiburger Symposion über path. Physiologie und Klinik der Nierensekretion 57 (1954)
41. Kleinschmidt, A. : Bibliotheca Haematol. Basel. 4. Deutsche Bluttransfusionskonf. Sonderdr. 2, 46 (1955)
42. Kleinschmidt, A. : Med. Klinik 52, 1016 (1957)
43. Kleinschmidt, A. : Kongr. f. Inn. Med. 1959
44. Kreienberg, W.,
Prokop, L., Pflügers Arch. 251, 675 (1949)
Schiffer, Th.:
45. Kreienberg, W., Anleitung für das Clearance-Verfahren mit
Czok: Inulin puriss. Pyrogenfrei, Laevosangesellschaft
46. Levitt: Journ. Clin. Invest. 192, 885 (1952)
47. Lewis, A. A. G. : Proc. Roy. Soc. Med. 50, 999 (1957)
48. Lombardo, T. A. : Circulation 3, (1951)
49. Manganelli, G., K. Z. B. inn. Med. 177, 89 (1957)
Saponaro, V.:
50. Mc Donald: Journ. Biolog. Science 425 (1953)
51. Moyer, J. H.
Morris, G., Circulation 12 (1955)
Beazley, H. L.:
52. Müller, A. F. : Lancet 831, (1956)
53. Müller, A. F.,
Riondel, A. M., Lancet 2, 1021 (1956)
Manning, E. L.:

54. Perosa, L. : K. Z. B. : inn. Med. 166, 350 (1956)
55. Petersdorf, R. G., Journ. of Clin. Invest. 4, 283 (1953)
Welt, L. G. :
56. Rauschkolb, E. : Endocrinol. 59, 526 (1956)
57. Rein-Schneider : Einführung in die Physiologie des Menschen,
Verlag Springer 1955
58. Robinson, J. R., Annal Review of Physiol. 14, 115 (1952)
Mc Cance, R. A. :
59. Rodeck, H. : Ärztl. Wschr. 12, 811 (1957)
60. Saretzky, I. I. : Kongreß der Europ. Ges. f. Haematol. 588 (1956)
61. Sarre, H. : Nierenkrankheiten, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1958
62. Scabo, G. : K. Z. B. Inn. Med. 176, 215 (1957)
63. Schwalb, H. : Münch. Med. Wschr. Sonderdruck aus Nr. 37,
95, 1001 (1953)
64. Schwalm, H., Biblioth. Haematol. Sonderdr. 5, 5. Bluttrans-
fusionskonf. 1955
Göltner, E. :
65. Selkurt, E. : Wien. Ztschr. f. Inn. Med. Sonderdr. aus Heft 10,
35, 401 (1954)
66. Selkurt, E. : Klin. Wschr. 33, 359 (1955)
67. Van Slyke, D. D. : Ann. of Int. Med. 4, 701 (1948)
68. Smith, H. W. : The Kidney Structure and Function in Health
and Disease, Oxford University Press, New York
1951
69. Spühler, O. : Zur Physio-Pathologie der Niere Med. Verlag
H. Huber, Bern 1946
70. De Wardener, H. E., Clinic. Science 11, 267 (1952)
Miles, B. E. :
71. Watson, L., Americ. Journ. of Physiol. 181, 140 (1955)
Gullixson, K.,
Rennie, D.,
Youmans, W. :

72. Welt, L., Journ. of Clin. Invest. 30, 751 (1951)
Orloff, J.:
73. Welt, L., Arch. Int. Med. 355 (1952)
Seldin:
74. Welt, L.: Arch. Int. Med. 365 (1955)
75. Wrong, O.: Clinic. Science 15, 401 (1956)
76. Wrong, O.: British Med. Bulletin 13, 10 (1957)
77. Zuidema, G. D.: Americ. Journ. of Physiol. 187, 85 (1956)

An dieser Stelle möchte ich dem Oberarzt der Klinik, Herrn Privatdozent Dr. V. Friedberg für die Überlassung des Themas danken und für seine freundliche Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Dem Direktor der Universitäts-Frauenklinik, Herrn Prof. Dr. H. Schwaln danke ich für die Übernahme des Coreferates und für die Möglichkeit, die Arbeit an der Klinik durchführen zu können.

LEBENS LAUF

Am 1. April 1934 wurde ich, Marianne Schäfer, als Tochter des Vermessungsamtmanns Karl Schäfer und seiner Ehefrau Franziska, geb. Jost zu Bingen am Rhein geboren.

Von 1940 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in Bingen und wurde dann in die Hildegardisschule der Englischen Fräulein in Bingen aufgenommen (Neusprachliches Gymnasium). Dort legte ich am 14. März 1952 die Reifeprüfung ab. Anschließend besuchte ich noch ein Jahr von 1952-1953 die Haushaltungsschule der Englischen Fräulein in Bingen.

Am 30.4.1953 begann ich mein Studium an der medizinischen Fakultät der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Dort bestand ich am 4. November 1955 das Physikum und am 25. November 1958 das medizinische Staatsexamen.

GESAMTHERSTELLUNG:
DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

